



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Amvutra (wutrisyran)  
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II  
stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej  
amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.45.2024

Data ukończenia: 30 października 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Medison Pharma sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Medison Pharma sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Medison Pharma sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2)</sup>.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** dane osobowe

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ATTRh</b>	dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (ang. hereditary transthyretin amyloidosis; variant
<b>ATTRv</b>	transthyretin amyloidosis)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BSC</b>	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CDA-AMC</b>	Canada's Drug Agency L'Agence des médicaments du Canada
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>hATTR</b>	Dziedziczna amyloidoza transtyretynową
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	Istotność statystyczna
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>mBMI</b>	zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. modified body mass index)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIS</b>	skala niepełnosprawności powiązanej z neuropatią (ang. Neuropathy Impairment Score plus)

<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PAT</b>	patisyran
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PLC</b>	placebo
<b>PN</b>	polineuropatia
<b>PND</b>	skala niepełnosprawności w polineuropatii (ang. <i>polyneuropathy disability</i> )
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>siRNA</b>	mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA, ang. small interfering ribonucleic acid)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>ToT</b>	czas trwania leczenia (ang. time on treatment)
<b>TTR</b>	transtyretyna
<b>TUDCA</b>	kwas taurourodeoksycholowy
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>WUT</b>	wutrisyran
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	18
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	29
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	30
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	32

4.3.	Komentarz Agencji .....	33
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>34</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	34
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	35
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	38
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	38
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	38
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	38
5.2.3.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	39
5.2.3.1.	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	39
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	41
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	42
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	43
5.4.	Komentarz Agencji .....	44
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>45</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	45
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	45
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	45
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	48
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	49
6.4.	Komentarz Agencji .....	50
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>53</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>55</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>56</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>61</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>62</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>64</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.07.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1554.2024.14.DGO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml, 0,5 ml, GTIN: 04150181110077;
- Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1)”.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml, 0,5 ml, GTIN: 04150181110077: ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny  
Alylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Holandia

Wnioskodawca  
Medison Pharma sp. z o.o.  
Hrubieszowska 2  
01-209 Warszawa

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23 lipca 2024 r., znak PLR.4500.1554.2024.14.DGO (data wpływu do AOTMiT 23 lipca 2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml, 0,5 ml, GTIN: 04150181110077;

W ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 13 sierpnia 2024 r., znak OT.423.1.45.2024.2.DPM. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 4 października 2024 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Amvuttra stosowanego w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania; ██████████ ██████████ Warszawa, 2024 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Amvuttra stosowanego w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania; ██████████ ██████████ Warszawa, 2024 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Amvuttra stosowanego w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania; ██████████ ██████████ Warszawa, 2024 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Amvuttra stosowanego w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania; ██████████ ██████████, Warszawa, 2024 r.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Amvuttra zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia, Warszawa, wrzesień 2024 r.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml, 0,5 ml, GTIN: 04150181110077;
<b>Kod ATC</b>	Inne leki wpływające na układ nerwowy, N07XX18
<b>Substancja czynna</b>	wutrisyran
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Produkt leczniczy Amvuttra zawiera wutrisyran, ustabilizowany chemicznie, dwuniciowy, mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA, ang. small interfering ribonucleic acid), którego działanie jest ukierunkowane swoiście na przekaznikowy RNA (mRNA) kodujący wariantową i niezmutowaną (dzikiego typu) transtyretynę (TTR) i który jest związany wiązaniem kowalencyjnym z ligandem zawierającym trzy reszty N-acetylogalaktozaminy (GalNAc), co umożliwia dostarczenie siRNA do hepatocytów.</p> <p>W naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) wutrisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia wariantowego i niezmutowanego białka TTR w surowicy.</p>
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1).
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<p><b>Kryteria kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat i więcej;</li> <li>rozpoznanie amyloidozy transtyretynowej (ATTR);</li> <li>postać dziedziczna ATTR potwierdzona wynikiem badania genetycznego;</li> <li>stwierdzona polineuropatia stadium I lub II wg klasyfikacji Cautinho (stadium I – pacjent chodzący samodzielnie z objawami polineuropatii; stadium II – pacjent chodzący z jedno- lub obustronnym podparciem z objawami polineuropatii), jako skutek ATTR;</li> <li>znaczna progresja polineuropatii pomimo zastosowania dotychczasowo prowadzonego leczenia lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających prowadzenie dotychczasowej terapii;</li> <li>nieobecność zaawansowanej kardiomiopatii (klasa NYHA 3 lub 4);</li> <li>wykluczenie występowania innej postaci amyloidozy;</li> <li>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);</li> <li>nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego, w tym zaawansowanych chorób lub uszkodzeń narządów skutkujących złym rokowaniem;</li> <li>brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;</li> <li>wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</li> </ol> <p>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancją czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Do programu włącza się, bez konieczności ponownej kwalifikacji, w celu zapewnienia kontynuacji terapii pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia</p>

<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia. Znaczna progresja choroby pomimo leczenia wutrisyranu, definiowana jako progresja polineuropatii do stadium III wg klasyfikacji Cautinho (pacjent nie chodzi samodzielnie) lub progresja objawów kardiomiopatii do klasy NYHA III lub IV, wymaga jednogłośnej zgody lekarza prowadzącego oraz Zespołu Koordynacyjnego co do zasadności kontynuacji terapii.
<b>Kryteria wyłączenia</b>	1) nieskuteczność terapii stwierdzona na wizycie monitorującej leczenie po 12 miesiącach leczenia definiowana jako progresja polineuropatii do stadium III wg klasyfikacji Cautinho; 2) znaczna progresja choroby pomimo podjętego leczenia (zgodnie z definicją przyjętą w pkt 2. <i>Określenie czasu leczenia w programie</i> ), gdy w opinii lekarza prowadzącego nie ma zasadności do kontynuacji terapii; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają ją dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka wutrisyranu to 25 mg podawane podskórnie co 3 miesiące.
<b>Modyfikacja dawkowania</b>	Sposób podawania, zmniejszenie dawki oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami prowadzone zgodnie z aktualną ChPL.
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	1) badanie podmiotowe oraz przedmiotowe; 2) sekwencjonowanie genu transtyretyny (TTR) – w przypadku braku wyniku badania w dokumentacji medycznej; 3) potwierdzenie rozpoznania polineuropatii i ocena stopnia jej zaawansowania poprzez następujące badania: a) badanie neurologiczne z oceną siły mięśniowej, odruchów ścięgnistych, czucia dotyku, bólu, temperatury, ułożenia i wibracji za pomocą skali NIS – Neuropathy Impairment Score; b) badanie przewodnictwa nerwowego nerwów ruchowych i czuciowych 4-kończynowo; c) ocena czynności układu autonomicznego z wykorzystaniem kwestionariusza CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test); d) ocena obecności i nasilenia bólu neuropatycznego za pomocą skali wzrokowo-analogowej (0-10) VAS – Visual Analogue Scale; e) 10-metrowy test marszowy lub test 6-minutowego chodu – w zależności od stopnia zaawansowania choroby. f) określenie stadium polineuropatii wg klasyfikacji Cautinho. 4) badanie scyntygraficzne serca z zastosowaniem radioizotopu 99mTc-DPD lub 99mTc-PYP lub 99mTc-HMDP (możliwe wykorzystanie wyniku badania z dokumentacji medycznej pacjenta) lub USG serca – wybór badania do decyzji lekarza prowadzącego; 5) określenie klasy NYHA; 6) konsultacja kardiologiczna wykonana w ciągu miesiąca przed kwalifikacją oceniająca obecność kardiomiopatii w przebiegu ATTRv (na podstawie badania z pkt 4 oraz stopień jej zaawansowania (określenie klasy NYHA)); 7) badania laboratoryjne krwi/ surowicy: morfologia krwi z rozmazem; układ krzepnięcia: APTT, INR; AST, ALT, TSH, bilirubina, mocznik, kreatynina, eGFR, glukoza, białko całkowite, albumina, prealbumina; 8) badanie moczu: ogólne, ocena albuminurii i proteinurii; 9) konsultacja nefrologiczna – opcjonalnie; 10) pomiar wskaźnika mBMI (modified body mass index); 11) stężenie witaminy A w surowicy krwi (badanie wykonane w ciągu ostatnich 3 miesięcy); 12) konsultacja okulistyczna ukierunkowana na zmiany związane z ATTRv i powikłaniami okulistycznymi niedoboru witaminy A; 13) hemoglobina glikowana; 14) diagnostyka białka monoklonalnego (metodą immunofiksacji) w surowicy i w moczu oraz wolne łańcuchy lekkie w surowicy krwi (FLC); 15) stężenie wit. B12 w surowicy.

<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>1) ocena stopnia zaawansowania polineuropatii poprzez następujące oceny:</p> <p>a) badanie neurologiczne z oceną siły mięśniowej, odruchów ścięgniastych, czucia dotyku, bólu, temperatury, ułożenia i wibracji za pomocą skali NIS – Neuropathy Impairment Score;</p> <p>b) ocena czynności układu autonomicznego z wykorzystaniem kwestionariusza CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test);</p> <p>c) badanie przewodnictwa nerwowego nerwów ruchowych i czuciowych 4-kończynowo;</p> <p>d) ocena obecności i nasilenia bólu neuropatycznego za pomocą skali wzrokowo-analogowej (0-10) VAS – Visual Analogue Scale;</p> <p>e) 10-metrowy test marszowy lub test 6-minutowego chodu – w zależności od stopnia zaawansowania choroby;</p> <p>f) określenie stadium polineuropatii wg klasyfikacji Cautunho.</p> <p>2) konsultacja kardiologiczna – z określeniem klasy NYHA – wykonana w ciągu miesiąca przed wizytą monitorującą;</p> <p>3) badania laboratoryjne krwi/ surowicy: morfologia krwi z rozmazem; układ krzepnięcia: APTT, INR; AST, ALT, bilirubina, mocznik, kreatynina, eGFR, glukoza, białko całkowite, albumina, prealbumina;</p> <p>4) badanie moczu: ogólne, ocena albuminurii i proteinurii;</p> <p>5) konsultacja nefrologiczna – opcjonalnie;</p> <p>6) pomiar wskaźnika mBMI (modified body mass index);</p> <p>7) konsultacja okulistyczna ukierunkowana na zmiany związane z ATTRv i powikłaniami okulistycznymi niedoboru witaminy A – opcjonalnie;</p> <p>8) stężenie witaminy A – wynik do 1 miesiąca.</p> <p>Badania wykonuje się co 6 miesięcy, za wyjątkiem badań pkt. 1c) oraz 8 które wykonuje się nie rzadziej niż co 12 miesięcy.</p> <p>Zespół Koordynacyjny w celu monitorowania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, na podstawie danych gromadzonych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym na koniec każdego roku.</p>
-------------------------------	---

Źródło: ChPL Amvuttra, Uzgodniony Program Lekowy

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2022 r. (EMA)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Amvuttra jest wskazany do stosowania w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR, ang. <i>hereditary transthyretin-mediated amyloidosis</i> ) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak (w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR, ang. <i>hereditary transthyretin-mediated amyloidosis</i> ) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania)
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports, PSURs</i> )

Źródło: ChPL Amvuttra, Orphan Maintenance Assessment Report 15 września 2022

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Amvuttra podlegał wcześniejszej ocenie Agencji. W 2023 r. technologia medyczna została umieszczona na liście 33 technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu: Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. Finalnie, technologia nie znalazła się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

W opracowaniu zbiorczym dotyczącym podsumowania wyników dla technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności wskazano, iż „Zaufanie do oszacowanego efektu interwencji jest ograniczone, a rzeczywisty efekt może się różnić od wykazanego w badaniach klinicznych. Jest niepewne jak wyniki badania przekładają się na istotne kliniczne efekty dla pacjentów. W badaniu klinicznym nie oceniano wpływu terapii na przeżycie pacjentów, pomimo potencjalnie stosunkowo krótkiej mediany przeżycia pacjentów od momentu diagnozy”.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023> (dostęp: 7.10.2024 r.)

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml, 0,5 ml, GTIN: 04150181110077: 281 697,90 PLN.
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1)”.

Zaproponowana w ramach

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa (szczegóły w rozdz. 3.1.2.1 AWA) nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany RSS jest możliwy do wprowadzenia.

## 3.2. Problem zdrowotny

**ICD-10 E85.1** Amyloidozę dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna

### Definicja

Dziedziczna amyloidozę transtyretynowa (hATTR) z polineuropatią to ciężka, rzadka, heterogenna choroba wieloukładowa z dominującym uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego, spowodowana mutacjami w genie kodującym transtyretynę (TTR). Na skutek polineuropatii dochodzi do osłabienia i zaniku mięśni kończyn, utraty możliwości chodzenia, aż do całkowitego unieruchomienia chorego. Choroba wiąże się z szybko postępującą utratą jakości życia i prowadzi do przedwczesnego zgonu.

### Epidemiologia

Częstość występowania (chorobowość) hATTR z polineuropatią na świecie wynosi około 10 000 pacjentów. W Europie zapadalność szacuje się 0,3 nowych przypadków rocznie na 1 milion mieszkańców, przy czym większość przypadków występuje w Portugalii, Francji, Włoszech i Wielkiej Brytanii.

### Rokowanie

Zgodnie z danymi literaturowymi przeżycie pacjentów z hATTR zależy od czasu od wystąpienia objawów do rozpoznania, a także od wieku zachorowania. Mediana przeżycia po rozpoznaniu choroby wynosi ok. 4,7 roku (zakres od 1,3 do 24,8 roku), u pacjentów z kardiomiopatią przeżycie jest krótsze (3,4 roku) (Adams 2022).

Źródło: Raport TLI Amvuttra

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2014-2023 liczebność dorosłych pacjentów, u których sprawozdano rozpoznanie amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna (ICD-10: E85.1) stopniowo wzrastała, w 2014 roku ww. wskazanie sprawozdano u jednego pacjenta zaś w 2023 roku u 23 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że świadczenia z zakresu genetyki, sprawozdano u łącznie 7 pacjentów. Badanie genetyczne jest wymagane do potwierdzenia rozpoznania ATTRv. Ponadto, warto zaznaczyć, że w oparciu o dane NFZ nie można określić ilu pacjentów z rozpoznaniem amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna spełnia kryteria włączenia do leczenia, m.in. ma stwierdzoną polineuropatię stadium I lub II wg klasyfikacji Coutinho.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna (ICD-10: E85.1) w okresie 2014 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)**

Pacjenci (unikalne numery id)	Wiek	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg CD-10: <b>E85.1</b>	< 18 lat	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
	≥ 18 lat	1	4	3	4	6	9	5	9	13	22
	Ogółem	1	4	3	4	7	9	5	9	13	23
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg CD-10: <b>E85.1</b> oraz sprawozdano <b>świadczenie w zakresie genetyki</b> (kod produktu kontraktowego: 02.1210.001.02, 02.1210.401.02)	< 18 lat	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	≥ 18 lat	0	0	0	0	0	0	0	1	0	6
	Ogółem	0	0	0	0	0	0	0	1	0	6

#### Eksperti kliniczni

W toku prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu hATTR przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą wyszukiwarki internetowej z wykorzystaniem haseł: hATTR/amyloidosis, polyneuropathy, guidelines/recommendations/treatment/consensus.

Przeszukano również następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- International Society of Amyloidosis (ISA) <https://www.isaamyloidosis.org/>,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>,
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) <https://ptneuro.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) (<https://ptkardio.pl/>).
- Association of British Neurologists (ABN) <https://www.theabn.org/>,
- American Academy of Neurology (AAN) <https://www.aan.com/>,
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/>,
- Cambridge University Press & Assessment (<https://www.cambridge.org/>),
- World Heart Federation (WHF) <https://world-heart-federation.org/>,
- American Heart Association (AHA) <https://www.heart.org/>,
- American College of Cardiology (ACC) <https://www.acc.org/>,

Wyszukiwanie przeprowadzono w 8 października 2024 r. i ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 15 września 2022 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 publikacji dotyczących leczenia amyloidozy transtyretynowej: polskie (PTK 2023), międzynarodowe (WHF 2023, ISA 2022), amerykańskie (ACC 2023) oraz kanadyjskie (CNSF 2022).

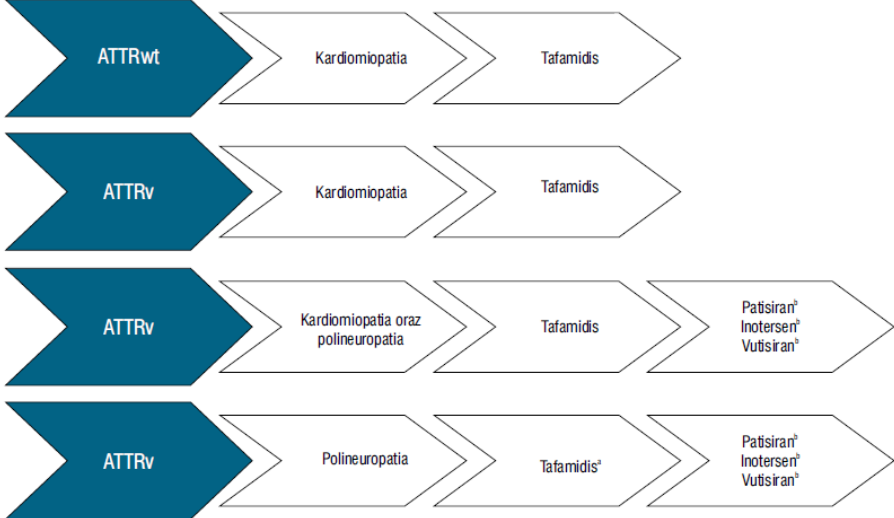
W ramach leczenia pierwszej linii polineuropatii w przebiegu ATTRv w polskich wytycznych wymieniony jest tafamidis, następnie w ramach II linii lub przy chorobie bardziej zaawansowanej wutrisyran, patisyran oraz inotersen. Dodatkowo jako inne terapie możliwe do zastosowania wymieniono diflunisal (off-label), doksycyklina/TUDCA oraz immunoterapię (terapia na wczesnym etapie badań klinicznych).

W pozostałych wytycznych nie wskazano podziału na linie leczenia, jako główne terapie celowane w leczeniu polineuropatii w przebiegu ATTRv wymieniane są: tafamidis, patisyran, wutrisyran, inotersen oraz diflunisal. W wytycznych wskazano także na możliwość przeszczepienia wątroby, jednak skuteczność zabiegu zależy od występujących mutacji, ponadto preferowanym sposobem leczenia są technologie lekowe (m.in. ze względu na powikłania oraz konieczność dożywotniego stosowania immunosupresji).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>WHF 2023</b> <b>(Międzynarodowe)</b></p>	<p><b>Terapie celowane w leczeniu ATTR</b></p> <p><u>Terapie celowane</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tafamidis rekomendowany w leczeniu pacjentów z polineuropatią i kardiomiopatią w przebiegu ATTRv;</li> <li>• Diflunisal wykazuje skuteczność w leczeniu polineuropatii w przebiegu ATTR, jednak nie został zatwierdzony w tym wskazaniu.</li> <li>• Patisyran:</li> <li>• <b>Wutrisyran</b> wskazany do stosowania u pacjentów z ATTRv przebiegającą z polineuropatią.</li> <li>• Inotersen jest zatwierdzony przez FDA i EMA do leczenia pacjentów z amyloidozą ATTRv z łagodną do umiarkowanej postacią polineuropatii (I-II stopień).</li> <li>• Eplontersen (w trakcie badań – wyniki końcowej analizy w 66. tygodniu wykazały, że eplontersen zatrzymał progresję neuropatii i znacząco poprawił jakość życia pacjentów w porównaniu z placebo, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa).</li> <li>• Doksycyklina/TUDCA i immunoterapia (w fazie badań klinicznych)</li> </ul> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ćwiczenia o lekkiej lub umiarkowanej intensywności mogą pomóc złagodzić ból i zmęczenie u pacjentów z amyloidozą,</li> <li>• wsparcie fizjoterapeuty oraz dietetyka ma kluczowe znaczenie w leczeniu amyloidozy,</li> <li>• opieka paliatywna obejmująca m.in.: leczenie objawowe dostosowane do stanu pacjenta oraz wsparcie psychologiczne.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i rekomendacji: nie podano</i></p>
<p><b>PTK 2023</b> <b>(Polska)</b></p>	<p><b>Leczenie polineuropatii w przebiegu ATTRv w stadium 1-2</b></p> <p><u>Leczenie swoiste</u></p> <p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tafamidis (stadium I).</li> </ul> <p>II linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patisyran (stadium I-II),</li> <li>• Inotersen (stadium I-II),</li> <li>• Wutrisyran (stadium I-II).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	 <p>Dodatkowo wymienione:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diflunisal,</li> <li>• Doksycyklina/TUDCA (badania eksperymentalne wykazały, że mogą wpływać na spowolnienie progresji ATTR),</li> <li>• Immunoterapia (wykorzystanie przeciwciał, których działanie prowadzi do usuwania złogów amyloidu z narządów – terapia na wczesnym etapie badań klinicznych).</li> </ul> <p><u>Leczenie objawowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rehabilitacja,</li> <li>• dieta (obniżenie spożycia soli oraz tłuszczów nasyconych)</li> <li>• farmakoterapia w przypadku bólu neuropatycznego i dysfunkcji autonomicznych,</li> <li>• operacja zespołu cieśni nadgarstka lub operacja stenozy kanału kręgowego odcinka lędźwiowego.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i rekomendacji: nie podano</i></p>
<p><b>ACC 2023</b> <b>(Stany Zjednoczone Ameryki)</b></p>	<p><b>Wytyczne leczenia neuropatii w przebiegu amyloidozы</b></p> <p>Obecnie istnieją trzy leki zatwierdzone przez FDA (patisyran, <b>wutrisyran</b>, inotersen) do stosowania w polineuropatii w przebiegu ATTRv (w Europie do stosowania w polineuropatii zatwierdzony jest także tafamidis). W głównych badaniach klinicznych, na poziomie kohorty, wszystkie trzy leki powodowały stabilizację lub odwrócenie progresji choroby (pod względem neuropatii i jakości życia) w stosunku do stanu wyjściowego przed leczeniem.</p> <p>Wczesna diagnoza i rozpoczęcie terapii są istotnymi czynnikami, ponieważ pacjenci, u których leczenie wdrożono wcześniej osiągają lepsze wyniki pod kątem neuropatii i jakości życia niż ci, u których leczenie jest opóźnione o 1 rok lub dłużej.</p> <p>Funkcją transtyretyny jest transport retinolu, dlatego w trakcie terapii lekami wyciszającymi TTR konieczna jest codzienna suplementacja witaminy A w dawce 3000 IU.</p> <p>W przypadku terapii patisyranem mogą wystąpić reakcje związane z infuzją, dlatego zaleca się podanie kortykosteroidów, acetaminofenu i leków przeciwhistaminowych (blokery H1 i H2) co najmniej 60 minut przed infuzją.</p> <p>Inotersen może powodować reakcje w miejscu wstrzyknięcia, a także małopłytkowość i kłębuszkowe zapalenie nerek. Z tego powodu w trakcie leczenia należy kontrolować liczbę płytek krwi (co tydzień) oraz stężenie kreatyniny w surowicy i stosunek białka do kreatyniny w moczu (co 2 tygodnie).</p> <p>Diflunisal i tafamidis są stabilizatorami TTR, które również spowalniają progresję polineuropatii w przebiegu ATTRv. Jednakże tafamidis nie został dopuszczony przez FDA w leczeniu polineuropatii ATTRv, mimo że został zatwierdzony do stosowania w ATTR-CM. Diflunisal okazał się skuteczny w spowolnieniu progresji polineuropatii ATTRv, ale nie jest zatwierdzony przez FDA w tym wskazaniu.</p> <p>W ramach leczenia objawowego obejmującego fizykoterapię, leczenie bólu neuropatycznego i zaburzeń autonomicznych stosowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregabalina, gabapentyna i duloksetyna mogą być korzystne w przypadku bólu neuropatycznego.</li> <li>• Trójcykliczne (trójpierścieniowe) leki przeciwdepresyjne, które są powszechnie stosowane w celu zmniejszenia bólu neuropatycznego, mogą wykazywać nasilone działania niepożądane u wielu pacjentów z neuropatią amyloidową, u których może także występować niedociśnienie ortostatyczne lub inne objawy autonomiczne, takie jak zatrzymanie moczu, zaburzenia erekcji, lub zaparcia. Należy jednak zauważyć, że starsi pacjenci z amyloidozą są bardziej narażeni na skutki uboczne tych leków.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niedociśnienie ortostatyczne może ulec poprawie po zwiększeniu przyjmowaniu płynów, tabletek solnych, fludrokortyzonu, midodryny lub droksydopy, chociaż interwencje te mogą być słabo tolerowane u pacjentów z niewydolnością serca spowodowaną zajęciem mięśnia sercowego.</li> <li>Pirydostygmina jest kolejną możliwością leczenia niedociśnienia ortostatycznego, w przypadku której nie obserwuje się ryzyka zatrzymania płynów lub nadciśnienia tętniczego.</li> <li>Pomocne może być również używanie podkolanówek lub pończoch uciskowych oraz opasek uciskowych na brzuch (u pacjentów, którzy je tolerują).</li> <li>Obecnie nie ma dowodów na to, że stabilizatory TTR lub leki wyciszające TTR są korzystne w polineuropatii związanej z amyloidozą ATTRwt.</li> <li>Obecnie nie ma również dowodów, że leki te są korzystne w przypadku zespołu cieśni nadgarstka lub stenozy kręgosłupa związanej z amyloidozą. W takich sytuacjach leczenie obejmuje fizjoterapię, aparaty ortopedyczne lub interwencję chirurgiczną.</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów i rekomendacji: nie podano</i></p>
<p><b>CNSF 2022 (Kanada)</b></p>	<p><b>Wytyczne leczenia amyloidozy TTR</b></p> <p>Inotersen oraz patyryran są zalecane do stosowania w ramach I linii leczenia w celu powstrzymania progresji neuropatii oraz poprawy polineuropatii we wczesnym i późnym stadium.</p> <p>Podejście multidyscyplinarne jest wymagane w celu optymalizacji leczenia oraz ustalenia terapii w I linii u pacjentów z postacią mieszaną (polineuropatią oraz kardiomiopatią).</p> <p>Mając na uwadze istotne powikłania okołoperacyjne oraz konieczność dożywotniej immunosupresji, ortotopowe (standardowe) przeszczepienie wątroby nie powinno być leczeniem I linii.</p> <p>U pacjentów z ATTRh-PN zaleca się konwencjonalne leczenie ZCN, z wczesną operacją uwalniającą.</p> <p><i>Poziom dowodów i rekomendacji: nie podano</i></p>
<p><b>ISA 2022 (Międzynarodowe)</b></p>	<p><b>Leczenie ATTRv</b></p> <p><u>Leczenie modyfikujące przebieg choroby</u></p> <p>Główne strategie terapeutyczne w amyloidozie ATTR obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zahamowanie syntezy amyloidogennego TTR: przeszczepienie wątroby, siRNA (wutrisyran, patyryran), ASO (inotersen) CRISPR/Cas9,</li> <li>stabilizację natywnej struktury tetramerowej TTR: diflunisal, tafamidis i AG10,</li> <li>usuwanie amyloidu ATTR i/lub nieprawidłowo sfałdowanych form TTR: terapia przeciwciałami.</li> </ul> <p>Transplantacja wątroby – wraz z wprowadzeniem potencjalnie skutecznych leków farmakoterapeutycznych, liczba przeszczepień wątroby systematycznie spadała. Rokowanie po transplantacji różni się także w zależności od mutacji – pacjenci z Val30Met wykazują lepsze przeżycie w porównaniu z pacjentami z mutacjami innymi niż Val30Met. Wskaźnik mBMI przekraczający 700 i czas trwania choroby przed przeszczepieniem wątroby &lt;7 lat również były wczesnymi pozytywnymi czynnikami prognostycznymi. Transplantacja wątroby nie jest skuteczna w przypadku gromadzenia złogów w gałce ocznej i oponach mózgowo-rdzeniowych, ponieważ przeszczepienie wątroby zastępuje jedynie większość pozamózgowej produkcji TTR.</p> <p><u>Leki w trakcie badań klinicznych i przedklinicznych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>acoramidis (wcześniej znany jako AG10) – wysoce selektywny, biodostępny po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowy stabilizator TTR, zapobiegający dysocjacji, nieprawidłowemu fałdowaniu i agregacji tetrameru;</li> <li>tolkapon – stabilizator kinetyczny TTR; lek zatwierdzony do leczenia choroby Parkinsona, który wykazuje bardzo dobre działanie stabilizujące i posiada zdolność przenikania przez barierę krew–mózg, dając nadzieję na leczenie objawów amyloidozy ATTRv związanych z gromadzeniem złogów w oponach mózgowo-rdzeniowych;</li> <li>CRISPR/Cas9 – technologia umożliwiająca eliminację genu TTR u pacjentów z amyloidozą ATTR już po jednym podaniu;</li> <li>przeciwciała skierowane przeciwko amyloidowi – celem stosowania przeciwciał jest aby rozerwanie i usunięcie tkankowych złogów amyloidu ATTR; do chwili obecnej opracowano potencjalne terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (mAb) skierowane przeciwko dwóm epitopom, zawierającym reszty 89–97 (βF) i 115–124 (βH).</li> </ul> <p><u>Leczenie wybranych objawów</u></p> <p><b>Ból neuropatyczny</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapie pierwszego rzutu: <ul style="list-style-type: none"> <li>inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (duloksetyna, wenlafaksyna);</li> <li>gabapentynoidy (gabapentyna, pregabalina).</li> </ul> </li> <li>Do leczenia drugiego rzutu zalicza się: <ul style="list-style-type: none"> <li>słabe opioidowe leki przeciwbólowe (tramadol, tapentadol),</li> <li>leki miejscowe (np. plastry z lidokainą 5% i plastry z kapsaicyną 8%).</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jako leki trzeciego rzutu stosuje się silne opioidy, takie jak morfina, oksykodon i doustny metadon.</li> </ul> <p>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmianę diety, w tym spożywanie posiłków o małej objętości z niską zawartością rozpuszczalnego błonnika i tłuszczu,</li> <li>• leczenie farmakologiczne z prokinetykami np. erytromycyną lub domperidonem,</li> <li>• metoklopramid z suplementacją elektrolitów i płynów w przypadku wymiotów,</li> <li>• Pacjenci z uporczywymi zaparciami mogą skorzystać z osmotycznych środków przeczyszczających i glikolu polietylenowego. Nowsze środki, takie jak linaklotyd, lubiproston i prukalopryd mogą być stosowane, gdy środki przeczyszczające zawiodły.</li> <li>• Biegunka, ciągła lub naprzemienna z zaparciami może być leczona miesięcznymi cyklami ryfaksyminy w dniach 1-7, a następnie probiotykami. Dodatkowo na żądanie można stosować opioidy przeciwbiegunkowe, tj. loperamid. Oktreotyd lub nalewkę z opium można podawać pacjentom z przewlekłą biegunką oporną na loperamid. Jeśli leczenie farmakologiczne biegunki nie powiedzie się, pozostałą opcją jest stomia.</li> </ul>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania AWA otrzymano jedną opinię organizacji pacjenckiej „Stowarzyszenie Rodzin z Amyloidozą TTR”, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 6. Stanowisko organizacji pacjenckiej

Ekspert	Zbigniew Pawłowski Prezes Stowarzyszenia Rodzin z Amyloidozą TTR
Najbardziej dotkliwe objawy u dorosłych pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią z punktu widzenia chorego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uszkodzenie mięśnia sercowego – kardiomiopatia</li> <li>• Uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego – polineuropatia</li> </ul>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostępu do leków i terapii lekowych</li> <li>• Brak dostępu do leków do postaci mieszanej j/w Amyloidozy TTR</li> </ul>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	„Jest rozwinięta sieć diagnostyczna, są lekarze którzy już znają dobrze chorobę – Brak dostępu do leków i terapii lekowych”.
Aspekty choroby, odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii	„Maksymalne spowolnienie procesu rozwoju choroby lub jej zatrzymanie w określonym stadium”.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	„Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność w/w leków oraz łatwość stosowania, jedyny problem może wynikać z indywidualnej reakcji pacjenta na lek. Pozostałe to tylko pozytywne działania”.
Inne uwagi	„Obecnie w Polsce jest kilkunastu chorych na ATTR w postaci mieszanej. Z badań diagnostycznych wynika, iż około 20-30 osobowa grupa (członkowie rodzin – genetyczni) jest zagrożona ekspansją choroby. Dostęp do leków na wczesnym etapie choroby umożliwi normalne funkcjonowanie chorych”.

W swojej opinii Prezes Stowarzyszenia Rodzin z Amyloidozą TTR wskazał, iż dostęp do leczenia wutrisyranem jest oczekiwany przez pacjentów. Jako głównym problemem pacjentów z polineuropatią w przebiegu ATTR jest obecnie brak dostępu do leczenia celowanego.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2024.79), obecnie brak jest substancji czynnych finansowanych we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce. Aktualnie finansowane jest najlepsze leczenie wspomagające, na które składa się farmakoterapia związana z leczeniem objawowym, świadczenia oraz wyroby medyczne. W ramach leczenia objawowego w ramach A1 we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji refundowane są:

Leki przeciwbólowe:

- Tramadoli hydrochloridum,
- Morphini sulfas,
- Dihydrocodeini tartras,

Leki przeciwbiegunkowe:

- Loperamidi hydrochloridum,

Antybiotyki w przypadku nawracających ZUM oraz w profilaktyce ZUM:

- Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum,
- Ciprofloxacinum.

Ponadto, z danych uzyskanych od MZ wynika, iż jedna z substancji czynnych wskazywana w wytycznych jako potencjalna opcja terapeutyczna tj. diflunisal w latach 2017-2023 była finansowana w ramach importu docelowego. W każdym roku pozytywnie rozstrzygano wnioski dla 1 pacjenta (z wyjątkiem 2021 r., gdzie produkt leczniczy Diflunisal był finansowany dla 2 pacjentów). W latach 2017–2020 oraz 2022-2023 każdorazowo roczna łączna liczba opakowań wynosiła 6, natomiast kwota netto na jaką wydano zgody na refundację wynosiła 3 830,64 PLN. W roku 2021, wydano zgodę na import 12 opakowań przy łącznej kwocie netto 7 661,28 PLN. W bieżącym roku do MZ nie wpłynęło zapotrzebowanie na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego zawierającego substancję diflunisal, ani wniosek o jego redundancję (stan na 24 września 2024 r.).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC	<p>„Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji – wutrisyran (Amvuttra) w leczeniu chorych z polineuropatią w stadium I lub II w przebiegu ATTRh – brano pod uwagę praktykę kliniczną, status refundacyjny technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu, a także metodologię badań klinicznych”.</p> <p>„Według zebranych wytycznych, podstawą terapii polineuropatii w I i II stadium zaawansowania w przebiegu ATTRh jest leczenie objawowe neuropatii i dysfunkcji autonomicznych oraz leczenie mające na celu modyfikację przebiegu choroby polegające na stosowaniu stabilizatorów transtyretyny (tafamidis, diflunisal) lub leków wyciszających gen TTR (patisyran, inotersen)”.</p> <p>„Obecnie w Polsce tafamidis, patisyran i oraz inotersen nie są refundowane w analizowanym wskazaniu. Zgodnie z wytycznymi PTK 2023 diflunisal dostępny jest w Polsce w ramach importu docelowego. Należy jednak zaznaczyć, że lek ten nie został zarejestrowany do stosowania w leczeniu polineuropatii w przebiegu ATTRh i może być wykorzystywany jedynie <i>off-label</i>. Dodatkowo, wytyczne PTK 2023 nie wymieniają diflunisalu jako rekomendowanej opcji terapeutycznej w schemacie leczenia ATTR o fenotypie neurologicznym”.</p> <p>„W związku z tym pacjenci z polineuropatią w przebiegu ATTR poddawani są głównie leczeniu objawowemu. Uznano zatem, że nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla wutrisyranu. Biorąc pod uwagę Rozporządzenie Ministra Zdrowia (MZ) z 2023 roku, które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, oceny dokonano w porównaniu do najlepszej terapii podtrzymującej (ang. best supportive care, BSC), która w badaniu HELIOS-A była reprezentowana przez placebo”.</p>	Wybór zaakceptowany

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ finansowany w ramach programu lekowego B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)” jest tafamidis (produkt leczniczy Vyndaqel). Należy mieć jednak na uwadze, iż wskazania objęte ww. programem nie są zgodne z ocenianym wskazaniem (dotyczą leczenia wyłącznie kardiomiopatii w przebiegu ATTR, w ocenianym programie lekowym leczenie dotyczy natomiast polineuropatii w przebiegu ATTR). Ponadto produkt leczniczy Vyndaqel w dawce 61 mg nie jest zarejestrowany w leczeniu polineuropatii (rejestrację w leczeniu polineuropatii w przebiegu amyloidozy TTR posiada produkt leczniczy Vyndaqel w dawce 20 mg, który obecnie nie jest refundowany).

W wyniku przeszukania wytycznych klinicznych odnaleziono informację o możliwości stosowania diflunisalu w leczeniu ATTRv. Z danych uzyskanych od MZ wynika, iż diflunisal w latach 2017-2023 był finansowany w ramach importu docelowego. W każdym roku pozytywnie rozstrzygano wnioski dla 1 pacjenta (z wyjątkiem 2021 r., gdzie produkt leczniczy Diflunisal był finansowany dla 2 pacjentów). Należy zaznaczyć, iż diflunisal nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu (stosowany off-label). Dodatkowo w bieżącym roku do MZ nie wpłynęło zapotrzebowanie na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego zawierającego substancję diflunisal, ani wniosek o jego redundancję (stan na 24 września 2024 r.).

Uwzględniając powyższe wybór komparatora jako BSC uznano za zasadny, ponieważ najlepiej odzwierciedla obecną praktykę kliniczną w Polsce. Ponadto, ze względu na brak wniosków w obecnym roku dot. importu/refundacji diflunisalu zaakceptowano wybór wnioskodawcy, aby nie uwzględnić diflunisalu jako technologii alternatywną.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wutrisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Kryteria selekcji badań dla wutrisyranu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 1 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania	niezgodne z kryteriami włączenia	brak uwag
Interwencja	wutrisyran (Amvuttra) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) – 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące	niezgodne z kryteriami włączenia	brak uwag
Komparatory	placebo	niezgodne z kryteriami włączenia	brak uwag
Punkty końcowe	skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w skali mNIS+7 (ang. modified Neuropathy Impairment Score +7);</li> <li>○ w jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QoL-DN;</li> <li>○ w szybkości chodu (10- metrowy test marszowy);</li> <li>○ w stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMI;</li> <li>○ w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R- ODS;</li> </ul> </li> </ul> bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dowolne zdarzenie niepożądane;</li> <li>• poważne zdarzenie niepożądane;</li> <li>• zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia;</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego;</li> <li>• przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego.</li> </ul>	niezgodne z kryteriami włączenia	brak uwag
Typ badań	randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe	publikacje mające: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakter poglądowy i przeglądowy</li> <li>• listy do redakcji</li> <li>• doniesienia</li> </ul>	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• doniesienia jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych</li> <li>• badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),</li> <li>• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> <li>• badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia wutrisyranem,</li> <li>• badania oceniające stosowanie wutrisyranu w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego,</li> <li>• brak publikacji pełnotekstowej.</li> </ul>	
Inne kryteria	publikacje w języku polskim lub angielskim	niezgodne z kryteriami włączenia	brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz PubMed, Cochrane Library, EMBASE, na stronach wybranych agencji HTA oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>, <http://www.clinicaltrialsregister.eu>) (data ostatniego wyszukiwania 11 września 2024 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeszukano (data ostatniego wyszukiwania: 31.10.2023 r.) również strony internetowe EMA (EudraVigilance), FDA, URPLiWM (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), DrugLib oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w dniu 12 września 2024 r. w wyniku wyszukiwania odnaleziono nowe publikacje, które spełniały kryteria włączenia do raportu: analiza post-hoc badania HELIOS-A Luigetti 2024 oraz badanie RWD Liu 2024.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania RCT:

- HELIOS-A – badanie III fazy, w którym bezpośrednio porównywano efektywność i bezpieczeństwo WUT względem PAT oraz pośrednio względem PLC (poprzez wspólny komparator PAT) z badania APOLLO w leczeniu ATTRv u pacjentów z polineuropatią;
- APOLLO – badanie III fazy, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną PAT względem PLC w leczeniu ATTRv u pacjentów z polineuropatią.

Wyniki HELIOS-A zostały przedstawione w publikacjach Adams 2022 i Obici 2023.

Dodatkowo do AKL wnioskodawcy włączono także 1 przegląd systematyczny<sup>2</sup>:

- Nie 2023 oceniający farmakodynamikę, skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne WUT w leczeniu ATTR.

W ramach przeszukiwań własnych odnaleziono 1 publikację dot. badania HELIOS-A, w której przeprowadzono analizę post-hoc skuteczności WUT w podgrupach pacjentów o różnej wartości NIS przy rekrutacji: Q1 – od  $\geq 5,0$  do  $\leq 20,5$  (N=50), Q2 – od  $> 20,5$  do  $\leq 44,1$  (N=50), Q3 – od  $> 44,1$  do  $\leq 73,1$  (N=50) oraz Q4 – od  $> 73,1$  do  $\leq 127,0$

<sup>2</sup> Publikacja jest częścią The Adis Drug Review program, który to skupia się na opisie pojedynczego leku, jego właściwościach farmakologicznych, skuteczności klinicznej i tolerancji.

(N=49). Włączono również badanie RWD Liu 2024, w którym na podstawie danych z bazy FAERS analizowano występowanie zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu inhibitorów transtyretyny (w tym WUT).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie HELIOS-A zaprojektowano tak, aby wykazać wyższość WUT nad zewnętrznym placebo, stosowanym w badaniu APOLLO. W badaniu HELIOS-A jako bezpośredni komparator stosowano PAT (lek nie jest w Polsce refundowany).

Pod względem oceny heterogeniczności wystąpiły różnice pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących WUT oraz PLC. Pacjenci z grupy PLC z APOLLO byli starsi i mieli cięższy przebieg choroby niż z grupy WUT z HELIOS-A:

- wartość NIS  $\geq 50$  odnotowano u 54,6% uczestników w porównaniu do 34,6% w badaniu HELIOS-A;
- wynik w skali PND IIIa i IIIb odnotowano u łącznie 42,9% pacjentów w porównaniu do 22,9%;
- wynik w skali sprawności Karnofsky'ego (KPS) 60 (wskazujący na obniżoną zdolność samodzielnego funkcjonowania) obserwowano u 28,6% pacjentów w porównaniu z 13,9%;
- odsetek pacjentów z klasą NYHA I wyniósł 51,0% oraz z klasą II 46,8% w porównaniu do odpowiednio 9% oraz 35,2% w HELIOS-A (w APOLLO nie wystąpiło kryterium kwalifikacji „braku niewydolności serca”, co wiązało się z przyporządkowaniem pacjentów bezobjawowych do tej samej podgrupy co pacjenci z I klasą NYHA);
- mieli gorsze początkowe wyniki w skalach Norfolka QoL-DN, 10MWT oraz mBMI.

Wnioskodawca wskazuje, że przebieg kliniczny choroby w grupach PLC w badaniach klinicznych dotyczących ATTRv oraz w badaniu naturalnego przebiegu choroby był zbliżony w poprzednich badaniach. Dodatkowo, autorzy badania HELIOS-A uwzględnili wpływ różnic w wyjściowych charakterystykach pacjentów, w tym kluczowych czynników prognostycznych, z uwagi na dostęp do danych z poziomu pacjenta. Walidację przyjętego podejścia przeprowadzono za pomocą zaplanowanej wcześniej analizy wrażliwości PSA (ang. propensity score analysis) uwzględniającej zmienne bazowe obejmujące potencjalne różnice między dwiema badanymi populacjami. Przeprowadzono PSA m.in. dla punktów końcowych: mNIS+7, Norfolk QoL-DN, KPS, PND, wiek, NIS, FAP. Wyniki PSA były zbliżone do analizy podstawowej (EMA 2022).

Różnice pomiędzy populacjami w badaniach APOLLO oraz HELIOS-A przedstawiono w rozdziale 19.2 AKL wnioskodawcy. W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania HELIOS-A oraz APOLLO. Opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 19 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 9. Skrókowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>HELIOS-A</b> (Adams 2022, Obici 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Anylam Pharmaceuticals Inc</p>	<p><u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe (57 ośrodków w 22 krajach), prospektywne otwarte badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Długość badania RCT: 18 miesięcy,</p> <p><u>Hipoteza typu superiority (wyższości)<sup>3</sup> vs PLC oraz non-inferiority vs patisyran<sup>4</sup></u></p> <p><u>Interwencja badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– WUT – 25 mg w postaci podskórnej co 3 miesiące;</li> <li>– PAT – 0,3 mg/kg masy ciała w postaci dożylniej co 3 tygodnie.</li> </ul> <p>U pacjentów w grupie PAT należało stosować premedykację: 10 mg deksametazonu lub jego</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 85 lat (włącznie);</li> <li>– Zdiagnozowana dziedziczna amyloidoza (hATTR) z udokumentowaną mutacją genu dla transtyretyny (TTR) i neuropatią;</li> <li>– Wynik w skali oceny niepełnosprawności powiązanej z neuropatią (ang. Neuropathy Impairment Score, NIS) wynoszący 5-130;</li> <li>– Wynik w zakresie niepełnosprawności powiązanej z polineuropatią (ang. polyneuropathy disability, PND) <math>\leq</math> IIIb;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali mNIS+7 w 9- miesięcznym okresie badania.</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zmiana w skali mNIS+7 (ang. modified Neuropathy Impairment Score +7) w 18- miesięcznym okresie badania;</li> <li>– zmiana w jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN – 9 i 18 miesięcy;</li> </ul>

<sup>3</sup> w badaniu HELIOS-A nie przeprowadzono porównania bezpośredniego z PLC, natomiast zostało ono zaprojektowane tak, aby uzyskać moc testu na poziomie  $>90\%$  dla wykazania wyższości WUT nad zewnętrznym PLC (z badania APOLLO) (160 pacjentów randomizowanych w stosunku 3:1 [WUT:PAT]) dla głównych punktów końcowych używając dwustronnego testu T na poziomie 0,05.

<sup>4</sup> Określono spełnienie hipotezy non-inferiority w przypadku uzyskania różnicy redukcji poziomu TTR o ponad -10% dla niższej granicy przedziału ufności (95% CI) dla WUT względem PAT.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>odpowiednik), paracetamol w dawce 500 mg doustnie i dożylnie podanie blokerów H1/H2 w celu zminimalizowania reakcji związanych z infuzją.</p> <p>W trakcie trwania badania możliwe było przyjmowanie leczenia wspomagającego.</p> <p>Pacjenci w obu ramionach powinni codziennie przyjmować wit. A.</p> <p>Po 18 miesiącach pacjenci mieli możliwość przejścia do grupy WUT (faza OLE, badanie otwarte).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indeks stanu sprawności Karnofsky'ego (KPS) <math>\geq</math> 60%;</li> <li>- Odpowiednia wydolność wątroby i nerek.</li> </ul> <p><u>Kryteria wyłączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wcześniejsza transplantacja wątroby lub prawdopodobieństwo transplantacji wątroby w trakcie 18-miesięcznego okresu badania;</li> <li>- Występowanie innych niż hATTR postaci amyloidozy;</li> <li>- Klasa &gt; 2 w klasyfikacji niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA);</li> <li>- Klinicznie istotne nieprawidłowości w testach czynności wątroby;</li> <li>- Rozpoznane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV);</li> <li>- Wcześniejsze leczenie wyciszające geny;</li> <li>- Stwierdzone dodatkowe przyczyny neuropatii inne niż hATTR.</li> </ul> <p>Wcześniejsze stosowanie stabilizatorów TTR było dozwolone, pod warunkiem ukończenia przez pacjentów okresu wymywania (14 dni w przypadku tafamidisu; 3 dni w przypadku diflunisalu) przed podaniem pierwszej dawki badanego leku.</p> <p><u>Liczba pacjentów (mITT)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- WUT N=122;</li> <li>- PAT N=42;</li> <li>- PLC (zewnątrze z APOLLO) N=77.</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- WUT – 5 (4,10%);</li> <li>- PAT – 4 (9,52%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana w szybkości chodu (10-metrowy test marszowy) – 9 i 18 miesięcy;</li> <li>- zmiana w stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMI – 18 miesięcy;</li> <li>- zmiana w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R-ODS – 18 miesięcy.</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa.</p> <p>Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym była ocena równoważności terapii wutrisyranem i patisyranem w obniżaniu poziomu TTR w surowicy w ciągu 18 miesięcy.</p> <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana w jakości życia według EQ-VAS – 9 i 18 miesięcy;</li> <li>- zmiana R-ODS – 9 miesiąc;</li> <li>- zmiana mBMI – 9 miesięcy;</li> <li>- zmiana w wyniku wskaźników dotyczących stopnia polineuropatii NIS, PND oraz FAP – 18 miesięcy.</li> </ul>
<p><b>APOLLO</b></p> <p>(Adams 2018, Solomon 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Alnylam Pharmaceuticals Inc</p>	<p><u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe (46 ośrodków w 19 krajach), prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Długość badania RCT: 18 miesięcy,</p> <p><u>Hipoteza typu superiority (wyższości)</u></p> <p><u>Interwencja badana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PAT – 0,3 mg/kg masy ciała w postaci dożylniej co 3 tygodnie;</li> <li>- PLC.</li> </ul> <p>U pacjentów w grupie PAT należało stosować premedykację: 10 mg deksametazonu lub jego odpowiednik), paracetamol w dawce 500 mg doustnie i dożylnie podanie blokerów H1/H2.</p> <p>W trakcie trwania badania możliwe było przyjmowanie leczenia wspomagającego.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mężczyźni lub kobiety w wieku od 18 do 85 lat (łącznie);</li> <li>- Diagnoza ATTRv z potwierdzoną mutacją;</li> <li>- Wynik w skali oceny niepełnosprawności powiązanej z neuropatią (ang. Neuropathy Impairment Score, NIS) wynoszący 5-130;</li> <li>- Spełniają wymagania dotyczące stanu sprawności Karnofsky'ego (<math>\geq</math>60%);</li> <li>- Odpowiednia czynności wątroby i serca oraz prawidłowa morfologia krwi;</li> <li>- Ujemny wynik badania serologicznego na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV).</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali mNIS+7 w 9-miesięcznym okresie badania</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana w skali mNIS+7 (ang. modified Neuropathy Impairment Score +7) w 18-miesięcznym okresie badania;</li> <li>- zmiana w jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN;</li> <li>- zmiana w szybkości chodu (10-metrowy test marszowy, 10MWT);</li> <li>- zmiana w stanie odżywienia ocenianym</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Kryteria wyłączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wcześniejsza transplantacja wątroby lub prawdopodobieństwo transplantacji wątroby w trakcie 18-miesięcznego okresu badania;</li> <li>- Nieleczona niedoczynność lub nadczynność tarczycy;</li> <li>- Rozpoznane zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);</li> <li>- Przebyta choroba nowotworowa w ciągu 2 lat, z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka in situ szyjki macicy, który został skutecznie wyleczony;</li> <li>- Przyjmowanie patyryranu przez ostatnie 30 dni;</li> <li>- Klasa &gt; 2 w klasyfikacji niewydolności serca według New York Heart Association (NYHA);</li> <li>- Obecnie stosowany diflunisal, tafamidis, doksycyklina lub kwas tauroursodeoksycholowy.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (mITT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PAT N=148;</li> <li>- PLC N=77;</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PAT – 10 (6,8%);</li> <li>- PLC – 22 (38,6%).</li> </ul>	<p>zgodnie ze wskaźnikiem mBMI;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R-ODS.</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa.</p> <p><u>Eksploacyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana w jakości życia według EQ-VAS – 9 i 18 miesięcy;</li> <li>- zmiana R-ODS – 9 miesiąc;</li> <li>- zmiana mBMI – 9 miesięcy;</li> <li>- zmiana w wyniku wskaźników dotyczących stopnia polineuropatii NIS, PND oraz FAP – 18 miesięcy.</li> </ul>

Skróty: 10MWT – 10-metrowy test marszowy (ang. 10-metre walk test); ATTRv – dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (ang. transthyretin amyloidosis variant); EQ-VAS – wzrokowa skala analogowa EuroQol (ang. Euro – Quality of Life Visual analogue scale); KPS – stan sprawności Karnofsky'ego (ang. Karnofsky Performance Scale); mBMI – zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. modified body mass index); mNIS+7 – zmodyfikowana skala niepełnosprawności neuropatycznej +7 – Modified Neuropathy Impairment Score +7; NIS – skala oceny neuropatii (ang. neuropathy impairment score); Norfolk QoL-DN – jakość życia w przebiegu neuropatii cukrzycowej (ang. Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy); NYHA – Klasyfikacja niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiolo-gicznego (New York's Heart Association); PAT – patyryran; PLC – placebo; PND – skala niepełnosprawności polineuropatycznej (ang. polyneuropathy disability scale); R-ODS – skala ogólnej niepełnosprawności (ang. Rasch-built Overall Disability Scale); WUT – wutrisyran



Tabela 10. Charakterystyka punktów końcowych analizowanych w badaniu

Punkt końcowy/wskaźnik	Definicja
<b>skala FAP</b> Dziedziczna amyloidoza z polineuropatią (ang. familial amyloidosis neuropathy)	Wskaźnik świadczący o ciężkości ATTRv. Wyróżnia się 4 stadia, gdzie wyższe wartości oznaczają większą ciężkość choroby: 0 – brak objawów, I – poruszanie się bez pomocy, II – potrzebna jest pomoc w poruszaniu się III – pacjent porusza się na wózku inwalidzkim lub jest zmuszony do leżenia w łóżku.
<b>PND</b> Skala niepełnosprawności w polineuropatii (ang. polyneuropathy disability)	Wskaźnik świadczący o upośledzeniu neuropatycznym. Skala wyróżnia 6 stadiów, gdzie wyższe wartości oznaczają większe upośledzenie: 0 – brak objawów, I – zaburzenia czucia w kończynach, II – pojawiają się problemy z chodzeniem, bez potrzeby stosowania laski, IIIa – pacjent musi korzystać z laski lub kuli, IIIb – pacjent musi korzystać z dwóch lasek lub kul, IV- pacjent porusza się na wózku inwalidzkim lub jest zmuszony do leżenia w łóżku.
<b>NIS</b> Skala oceny neuropatii (ang. Neuropathy Impairment Score)	Wskaźnik świadczący o upośledzeniu neuropatycznym. Ocenia się mięśni, refleks, czucie w kończynach górnych i dolnych. Wartości mieszczą się w przedziale 0-244, przy czym wyższe wartości świadczą o większym upośledzeniu.
<b>mNIS+7</b> Modyfikowana skala oceny neuropatii +7 (ang. modified Neuropathy Impairment Score +7)	Wskaźnik świadczący o upośledzeniu neuropatycznym. mNIS+7 wywodzi się z NIS i stanowi złożony miernik neuropatii ruchowej, czuciowej i autonomicznej, obejmujący ocenę wytrzymałości ruchowej i odruchów, ilościową ocenę czucia, ocenę przewodnictwa nerwowego oraz ciśnienie tętnicze zależne od pozycji ciała. Wartości mieszczą się w przedziale 0-304, przy czym wyższe wartości świadczą o większym upośledzeniu. Minimalna istotna klinicznie różnica odczuwalna przez chorego (ang. minimally clinically important difference, MCID) to 12,2 pkt. <sup>5</sup> Wskaźnik zwalidowany dla pacjentów z ATTRv (Yarlas 2021).
<b>Norfolk QoL-DN</b> Jakość życia w przebiegu neuropatii cukrzycowej (ang. Quality of Life-Diabetic Neuropathy)	Kwestionariusz ocenia jakość życia, zawiera domeny związane z funkcją małych, dużych i autonomicznych włókien nerwowych, objawy polineuropatii i codzienne czynności życiowe. Kwestionariusz składa się z 35 pytań dla pacjenta. Wartości mieszczą się w przedziale -4 do 136, gdzie wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia. MCID wynosi 8,8. Wskaźnik zwalidowany dla pacjentów z ATTRv (Yarlas 2021).
<b>10MWT</b> 10-metrowy test marszowy	Wskaźnik ocenia szybkość marszu, liczony jako czas, który jest potrzebny do przebycia 10 m. Wyższy wynik oznacza lepszą możliwość poruszania się. Test wykonywany jest w 2 powtórzeniach (wartość 0 odnosi się do pacjentów, którzy nie mogą chodzić), przy czym niższe wyniki świadczą o gorszej zdolności poruszania się. Nie odnaleziono jaka jest MCID w ATTR, jednak np. dla stwardnienia rozsianego wynosi ona 0,26 m/s (Paltama 2008). Wskaźnik zwalidowany dla pacjentów z chorobą Charcota, Mariego i Tootha*.
<b>mBMI</b> Zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. modified body mass index)	Wskaźnik wskazuje stan odżywienia pacjenta. Do wyliczenia mBMI stosuje się wzór: BMI [kg/m <sup>2</sup> ]*poziom stężenia albuminy we krwi [g/l]. Pomiar stężenia albuminy ma na celu odzwierciedlenie równowagi płynów w organizmie: magazynowanie płynów lub odwodnienie. Niższe wartości oznaczają gorszy stan odżywienia. Wskaźnik zwalidowany dla pacjentów z ATTRv*.
<b>R-ODS</b> Skala Ogólnej Niepełnosprawności (ang. Rasch-built Overall Disability Scale)	Wskaźnik ocenia stopień niepełnosprawności (trudności i ograniczenia w wykonywaniu czynności dnia codziennego oraz ograniczenia społeczne) u pacjentów z neuropatiami neurologicznymi. Wartości mieszczą się w przedziale 0-48, gdzie niższe wartości oznaczają większą niepełnosprawność. Wskaźnik zwalidowany dla pacjentów z zespołem Guillaina-Barrégo, przewlekłej zapalnej poliradikuloneuropatii demielinizacyjnej oraz polineuropatii w gammopatii monoklonalnej*.
<b>EQ-VAS</b> Wzrokowa skala analogowa EuroQol (ang. Euro – Quality of Life Visual analogue scale)	Wizualna skala analogowa, która ocenia raportowane przez pacjenta ogólne zdrowie, wartości mieszczą się w przedziale od 0 (najgorszy wyobraźalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobraźalny stan zdrowia). Wskaźnik zwalidowany w chorobach przewlekłych dla EQ-5D-5L, brak informacji co do samego EQ-VAS*.

\*Źródło: Clinical Review Report: Patisiran (Onpattro): (Anylam Netherlands B.V.): Indication: Treatment of polyneuropathy in adult patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Aug. Appendix 5, Description and Critical Appraisal of Outcome Measures. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549749/>

<sup>5</sup> Yarlas 2021. W publikacji dodatkowo wskazano, iż sugerowana wcześniej przez Benson ("Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis." *The New England journal of medicine* vol. 379,1 (2018): 22-31) minimalnie odczuwalna przez chorego różnica mNIS+7 powinna wynosić 2 pkt, to warto nadmienić iż wartość ta była sugerowana dla NIS lub NIS-LL, które to mają mniejszy zakres niż mNIS+7.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań randomizowanych z wykorzystaniem kryteriów oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook (wersja 6.3). Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie, zatem badania charakteryzowały się niską wiarygodnością.

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości przeglądu systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jakość przeglądu systematycznego Nie 2023 oceniano jako krytycznie niską (AKL wnioskodawcy rozdz. 2.2.3).

Wyniki przeprowadzonej oceny jakości badań randomizowanych i wtórnych są zgodne z oceną analityków Agencji.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL rozdział 19):

1. „Głównym ograniczeniem analizy jest wysokie ryzyko błędu odnalezionego badania RCT – HELIOS-A, wynikające z braku zaślepienia badaczy i pacjentów oraz braku informacji o zaślepieniu oceny efektów.”
2. „(...) wykorzystanie w badaniu HELIOS-A zewnętrznej grupy placebo z badania APOLLO zamiast bezpośredniego porównania wutrisyranu z placebo w ramach badania podwójnie zaślepionego.”
3. „W charakterystyce wyjściowej pacjentów w obu badaniach zaobserwowano pewne różnice, przy czym w grupie otrzymującej wutrisyran w badaniu HELIOS-A występował większy odsetek pacjentów z wynikami I lub II w skali PND i wynikiem <50 w skali NIS w porównaniu z zewnętrzną grupą otrzymującą placebo.”

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W badaniu HELIOS-A dokonano analizy pośredniej pomiędzy WUT a zewnętrzną kontrolą jaką było placebo poprzez wspólny komparator PAT z APOLLO. Użycie zewnętrznej kontroli w badaniach nad skutecznością leków w takich schorzeniach jak ATTRv, gdzie znany jest typowy naturalny przebieg choroby oraz ogólnie nie obserwuje się poprawy przy braku aktywnej terapii jest zasadne. Jednakże, taka konstrukcja badania wiąże się z ryzykiem niższej wiarygodności wyników, gdyż niezbędne jest dokładne dopasowanie na poziomie poszczególnych pacjentów.

Jak wnioskodawca wskazał, istniały różnice w charakterystyce wyjściowej dot. ciężkości choroby (różnice w PND, NIS oraz KPS na niekorzyść uczestników APOLLO w porównaniu do HELIOS-A: pacjenci uczestniczący w APOLLO mieli bardziej zaawansowaną chorobę). Wyniki analizy skuteczności wskazywały na ogólnie lepsze wyniki pacjentów w subpopulacji z niższym wynikiem PND i NIS niż wyższym. Jednakże, w publikacji Adams 2022 autorzy odnieśli się do różnic pomiędzy pacjentami i przedstawili informację dot. przeprowadzonej analizy wrażliwości, w której uwzględniono różnice pomiędzy populacjami. Na podstawie wyników analizy wrażliwości uznano użycie zewnętrznej kontroli za zasadną.

W publikacji Adams 2022 autorzy wskazują na brak wskaźników dot. oceny jakości życia przeznaczonych dla populacji kardiologicznej, zaznaczając że około 1/3 uczestników badania HELIOS-A została włączona do subpopulacji kardiologicznej.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. „Do ograniczeń niniejszej analizy można zaliczyć małą liczbę włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa wutrisyranu.”
2. „Aktualnie nie są dostępne wyniki długoterminowych analiz skuteczności i bezpieczeństwa wutrisyranu.”
3. „Dodatkowo nie odnaleziono żadnego badania, które umożliwiłoby przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej wutrisyranu w analizowanym wskazaniu (...)”

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń ponad te wskazane przez wnioskodawcę.

##### Komentarz analityków

Pomiędzy uzgodnionym programem lekowym a badaniem HELIOS-A występują różnice w kwalifikacji pacjentów: stosowane w HELIOS-A wskaźniki NIS (ang. *Neuropathy Impairment Score*) (wartość 5-130) oraz indeks stanu sprawności Karnofsky'ego ( $\geq 60\%$ ) nie występują w PL. Jednym z badań przy kwalifikacji jest określenie zaawansowania choroby według NIS, ale uzyskany wynik nie ogranicza przystąpienia do PL. Możliwe, że do PL zostanie zakwalifikowany pewien odsetek pacjentów w gorszym stanie zdrowia niż uczestniczący w badaniu.

Warto nadmienić, iż w PL w kryteriach kwalifikacji używana będzie skala Coutinho (stadium I lub II), natomiast w HELIOS-A występuje skala PND, jednak przyjęty zakres wartości odpowiada temu samemu stopniu niepełnosprawności<sup>6</sup>.

Pomiędzy badaniem rejestracyjnym a PL występują różnice w monitorowaniu skuteczności leczenia, co może potencjalnie przekładać się na różnice w ocenie skuteczności i zasadności kontynuowania przez pacjenta terapii. W HELIOS-A występują punkty końcowe: mNIS+7 (główny punkt końcowy), zmiana w zakresie wartości Norfolk QoL-DN oraz R-ODS, których nie ma w PL, natomiast w PL znajdują się nieobecne w RCT wskaźniki: ocena czynności układu autonomicznego z wykorzystaniem kwestionariusza CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test) i ocena obecności i nasilenia bólu neuropatycznego za pomocą skali wzrokowo-analogowej (0-10) VAS – Visual Analogue Scale. mNIS+7 jest zmodyfikowanym wskaźnikiem NIS, który został zaprojektowany do oceny zaburzeń neurologicznych w ATTR i nie jest powszechnie stosowany. Sam wskaźnik NIS był uprzednio zarówno stosowany do oceny zaburzeń neurologicznych w innych chorobach oraz w samym badaniu HELIOS-A jako eksploracyjny punkt końcowy.

Występują nieścisłości w częstotliwości wykonywania badań w celu oceny skuteczności terapii WUT: w PL badania wykonywane będą co 6 miesięcy (za wyjątkiem badania przewodnictwa nerwowego nerwów ruchowych i czuciowych 4-kończynowo oraz stężenia witaminy A – nie rzadziej niż co 12 miesięcy), natomiast w HELIOS-A skuteczność oceniano po 9 i 18 miesiącach (z wyjątkiem mBMI, kiedy pierwszy pomiar przeprowadzono po 3 miesiącach). Możliwe, że okres 6 miesięcy okaże się niewystarczający do osiągnięcia zauważalnej klinicznie poprawy, co może skutkować przedwczesnym wyłączeniem pacjentów z badania.

Wnioskodawca zaznacza brak długoterminowych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem WUT, jednak warto zauważyć iż obecnie trwa badanie OLE mające na celu porównanie stosowania WUT w schemacie co 3 miesięcznym oraz co 6 miesięcznym.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

W badaniu HELIOS-A jako bezpośredni komparator dla WUT wykorzystano PAT, natomiast przeprowadzona analiza statystyczna zakłada porównanie pośrednie z PLC poprzez wspólny komparator PAT z badania APOLLO.

HELIOS-A zostało zaprojektowane tak, aby uzyskać moc testu na poziomie >90% dla wykazania wyższości WUT nad zewnętrznym PLC (N=77) (160 pacjentów randomizowanych w stosunku 3:1 [WUT N=122, PAT N=42]) dla głównych punktów końcowych używając dwustronnego testu-T na poziomie 0,05. W przypadku analizy wyników punktów końcowych po 9 miesiącach, zastosowano analizę kowariancji (ang. analysis of covariance) z imputacją wielokrotną, natomiast dla wyników uzyskanych po 18 miesiącach wykorzystano model efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (ang. mixed model for repeated measures). Pierwszorzędowym punktem końcowym był wynik mNIS+7 w 18 miesiącu. Drugorzędowe punkty końcowe były testowane w sposób hierarchiczny: Norfolk QOL-DN w 9 miesiącu, 10MWT w 9 miesiącu, mNIS+7 w 18 miesiącu, Norfolk QOL-DN w 18 miesiącu, 10MWT w 18 miesiącu, mBMI w 18 miesiącu oraz R-ODS w 18 miesiącu.

#### Porównanie pośrednie WUT vs PLC

W porównaniu do pacjentów przyjmujących WUT, w grupie PLC obserwowano większy odsetek chorych w gorszym stanie zdrowia lub z bardziej zaawansowaną chorobą: niższy początkowy wynik NIS, wyższy KPS oraz więcej pacjentów w stadium IIIa i IIIb PND.

Dla wszystkich badanych punktów końcowych obserwowano większą skuteczność terapii z WUT w porównaniu z PLC: zmiana wyniku mNIS+7, Norfolk QoL-DN, 10MWT, mBMI, R-ODS oraz EQ-VAS, niezależnie od okresu obserwacji 3, 9 czy 18 miesięcy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>6</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558478/table/cl.app5.tab3/>

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności (Obici 2023 i Adams 2022)

Punkt końcowy	Interwencja	Wyniki na początku badania (SD)	Odsetek pacjentów z odnotowaną poprawą	Średnia zmiana LS (SE)	Średnia różnica LS (95% CI), p	Wyniki OR/RD/NNT (95%CI), p (dla OR lub RD)*
mNIS+7 – 9 miesięcy	WUT	60,6 (36,0)	50,4%	-2,24 (1,43)	<b>-17</b> (21,78; 12,22), p=3,54*10 <sup>-12</sup>	<b>OR=4,58 (2,31; 9,06),</b> p=4,64*10 <sup>-6</sup> <b>RD=32,24 (19,77; 44,72) †,</b> p=0,0000 <sup>†</sup> <b>NNT=3,10 (2,24; 5,06) †</b>
	PLC	74,6 (37,0)	18,2%	14,76 (2,0)		
mNIS+7 – 18 miesięcy	WUT	60,6 (36,0)	48,3%	-0,46 (1,6)	<b>-28,6</b> (-34,0; -23,1), p=6,50*10 <sup>-20</sup>	<b>OR= 23,05 (6,88; 77,25),</b> p=7,53*10 <sup>-11</sup> <b>RD=44,41 (34,41; 54,41) †,</b> p=0,0000 <sup>†</sup> <b>2,25 NNT (1,84; 2,91) NNT<sup>†</sup></b>
	PLC	74,6 (37,0)	3,9%	28,1 (2,3)		
Norfolk QoL-DN – 9 miesięcy	WUT	47,1 (26,3)	53,4%	-3,3 (1,7)	<b>-16,2</b> (-21,7; -10,8), p=5,43*10 <sup>-9</sup>	<b>OR=4,0 (2,1; 7,8),</b> p=1,92*10 <sup>-5</sup> <b>RD=30,01 (16,96; 43,07) †,</b> p=0,0000 <sup>†</sup> <b>3,33 NNT (2,32; 5,90) NNT<sup>†</sup></b>
	PLC	55,5 (24,3)	23,4%	12,9 (2,2)		
Norfolk QoL-DN – 18 miesięcy	WUT	47,1 (26,3)	56,8%	-1,2 (1,8)	<b>-21,0</b> (-27,1; -14,9), p=1,84*10 <sup>-10</sup>	<b>OR=11,33 (5,00; 25,67),</b> p=9,37*10 <sup>-11</sup> <b>RD=46,39 (35,15; 57,63) †,</b> p=0,0000 <sup>†</sup> <b>2,16 NNT (1,74; 2,84) NNT<sup>†</sup></b>
	PLC	55,5 (24,3)	10,4%	19,8 (2,6)		
10MWT – 9 miesięcy [m/s]	WUT	1,006 (0,393)	-	-0,001 (0,019)	<b>0,13</b> (0,07; 0,19), p=0,0000 <sup>†</sup>	-
	PLC	0,790 (0,319)	-	-0,133 (0,025)		
10MWT – 18 miesięcy [m/s]	WUT	1,006 (0,393)	-	-0,024 (0,025)	<b>0,24</b> (0,15; 0,33), p=1,21*10 <sup>-7</sup>	-
	PLC	0,790 (0,319)	-	-0,264 (0,036)		
mBMI – 3 miesiące [kg/m <sup>2</sup> ]*C <sub>albumin</sub> [g/l]	WUT	1057,5 (234,0)	-	4,0 (6,9)	<b>34,3</b> (12,6; 56,0)	-
	PLC	989,9 (214,2)	-	-30,3 (8,8)		
mBMI – 9 miesięcy [kg/m <sup>2</sup> ]*C <sub>albumin</sub> [g/l]	WUT	1057,5 (234,0)	-	7,6 (7,9)	<b>67,8</b> (43,0; 92,6), p=0,0000 <sup>†</sup>	-
	PLC	989,9 (214,2)	-	-60,2 (10,1)		
mBMI – 18 miesięcy [kg/m <sup>2</sup> ]*C <sub>albumin</sub> [g/l]	WUT	1057,5 (234,0)	-	25,0 (9,5)	<b>140,7</b> (108,4; 172,9), p=4,16*10 <sup>-15</sup>	-
	PLC	989,9 (214,2)	-	-115,7 (13,4)		
R-ODS – 9 miesięcy	WUT	34,1 (11,0)	-	-0,6 (0,5)	<b>4,3</b> (2,7; 6,0), p=0,0000 <sup>†</sup>	-
	PLC	29,8 (10,8)	-	-4,9 (0,7)		
R-ODS – 18 miesięcy	WUT	34,1 (11,0)	-	-1,5 (0,6)	<b>8,4</b> (6,5; 10,4), p=3,54*10 <sup>-15</sup>	-
	PLC	29,8 (10,8)	-	-9,9 (0,8)		
EQ-VAS – 9 miesięcy	WUT	64,5 (18,5)	95,0% <sup>†</sup>	2,3 (1,5)	<b>9,3</b> (4,4; 14,2), p=0,0000 <sup>†</sup>	<b>OR=2,88 (1,00; 8,28),</b> p=0,0498 <b>RD= 8,16 (-0,38; 16,70) †,</b> p=0,0612 <sup>†</sup> <b>NNT=12,26 (5,99; 260,39) †</b>
	PLC	54,6 (18,0)	86,8% <sup>†</sup>	-7,0 (2,0)		
EQ-VAS – 18 miesięcy	WUT	64,5 (18,5)	93,3% <sup>†</sup>	2,1 (1,5)	<b>13,7</b> (8,7; 18,7), p=2,21*10 <sup>-7</sup>	<b>OR= 5,35 (2,23; 12,84),</b> p=0,0002 <b>RD= 20,96 (9,97; 31,96) †,</b> p=0,0002 <sup>†</sup> <b>NNT=4,77 (3,13; 10,04) †</b>
	PLC	54,6 (18,0)	72,4% <sup>†</sup>	-11,6 (2,1)		

Skróty: † – wyniki pochodzą z rozdz. 6 AKL Wnioskodawcy; 10MWT – 10-minutowy test marszu (ang. 10 metre walk test); CI – przedział ufności (ang. confidence interval); EQ-VAS – wzrokowa skala analogowa EuroQol (ang. Euro – Quality of Life Visual analogue scale); LS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. least squares); mBMI – zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. modified body mass index); mNIS+7 – zmodyfikowana skala niepełnosprawności neuropatycznej +7 – Modified Neuropathy Impairment Score +7; NIS – skala oceny neuropatii (ang. neuropathy impairment score); NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); Norfolk QoL-DN – jakość życia w przebiegu neuropatii cukrzycowej (ang. Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); PLC – placebo; R-ODS – skala ogólnej niepełnosprawności (ang. Rasch-built Overall Disability Scale); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); SE – błąd standardowy (ang. standard error); WUT – wutrisyran.

Pacjenci z niższym początkowym wynikiem PND (I lub II) odnieśli większe korzyści ze stosowania WUT po 18 miesiącach niż pacjenci z wyższym wynikiem PND dla punktu końcowego zmiana w wyniku Norfolk QoL-DN. W badaniu HELIOS-A w grupie WUT 77,1% pacjentów miało wynik PND I lub II, natomiast w grupie z zewnętrznym PLC odsetek ten wyniósł 55,9%.

Obserwowano IS korzystniejsze wyniki dla terapii WUT w porównaniu do placebo. Dla większości punktów końcowych wraz z czasem trwania terapii obserwowano większy efekt zdrowotny (9 vs 18 miesięcy). Wyjątkiem są: 10MWT oraz R-ODS, niemniej należy zauważyć, iż u pacjentów w grupie WUT wystąpiła stabilizacja lub minimalne pogorszenie, natomiast w PLC znaczne pogorszenie. Uzyskane wyniki mNIS+7, 10MWT oraz Norfolk QoL-DN były klinicznie istotne, natomiast nie wskazano istotności klinicznej dla R-ODS, mBMI oraz EQ-VAS.

Punkty końcowe EQ-VAS (w 9 i 18 miesiącu), R-ODS (w 9 miesiącu) oraz mBMI (w 9 miesiącu) były eksploracyjne.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie pośrednie WUT vs PLC

Analiza wykazała IS różnicę na korzyść WUT vs PLC w zakresie: poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia, zdarzenie prowadzące do przerwania terapii, zdarzenie prowadzące do wycofania pacjenta z badania oraz biegunka. Jedynie dla punktu końcowego ból stawów zaobserwowano wyniki na niekorzyść WUT vs PLC.

Badanie ukończyło 117/122 (95,9%) oraz 38/42 (90,5%) pacjentów odpowiednio w grupie WUT i PAT. Głównym powodem przerwania badania była śmierć pacjenta: 2/122 (1,6%) w grupie WUT oraz 3/42 (7,1%) w grupie PAT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiono jedynie wyniki dla zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events, AE) występujących u więcej niż u 10% pacjentów przyjmujących WUT.

Tabela 12. Wyniki analizy bezpieczeństwa po 18 miesiącach terapii.

Punkt końcowy	Interwencja	Liczba pacjentów, u której wystąpiło TEAE (%)	Wyniki OR/RD/NNT (95%CI), p (dla OR lub RD)
dowolne zdarzenie niepożądane, które nastąpiło w trakcie terapii	WUT	119/122 (97,5%)	OR=1,06 (0,17; 6,48), p=0,9516
	PAT	75/77 (97,4%)	
poważne zdarzenia niepożądane	WUT	32/122 (26,2%)	<b>OR=0,53 (0,29; 0,97), p=0,0394</b> <b>RD= -14,03 (-27,48; -0,58), p=0,0409</b> <b>NNT=7,13 (3,64; 172,57)</b>
	PAT	31/77 (40,3%)	
zdarzenie niepożądane o dużym stopniu nasilenia	WUT	19/122 (15,6%)	<b>OR=0,32 (0,16; 0,63), p=0,0010</b> <b>RD=-20,79 (-33,31; -8,27), p=0,0011</b> <b>NNT=4,81 (3,00; 12,10)</b>
	PAT	28/77 (36,4%)	
zdarzenie prowadzące do przerwania terapii	WUT	3/122 (2,5%)	<b>OR=0,15 (0,04; 0,56), p=0,0048</b> <b>RD= -11,83 (-20,11; -3,54), p=0,0051</b> <b>NNT=8,46 (4,97; 28,24)</b>
	PAT	11/77 (14,3%)	
zdarzenie prowadzące do wycofania pacjenta z badania	WUT	3/122 (2,5%)	<b>OR=0,19 (0,05; 0,73), p=0,0153</b> <b>RD= -9,23 (-16,91; -1,54), p=0,0186</b> <b>NNT=10,84 (5,91; 64,73)</b>
	PAT	9/77 (11,7%)	
zgony	WUT	2/122 (1,6%)	OR=0,20 (0,04; 1,00), p=0,0505
	PAT	6/77 (7,8%)	
<b>zdarzenie niepożądane występujące u ≥ 10% pacjentów leczonych WUT</b>			
upadek	WUT	2/122 (18,0%)	OR=0,55 (0,28; 1,08), p=0,0832
	PAT	22/77 (28,6%)	

Punkt końcowy	Interwencja	Liczba pacjentów, u której wystąpiło TEAE (%)	Wyniki OR/RD/NNT (95%CI), p (dla OR lub RD)
ból kończyn	WUT	18/122 (14,8%)	OR=1,49 (0,62; 3,62), p=0,3758
	PAT	8/77 (10,4%)	
biegunka	WUT	17/122 (13,9%)	<b>OR=0,27 (0,13; 0,53), p=0,0002</b> <b>RD= -23,73 (-36,17; -11,28), p=0,0002</b> <b>NNT=4,21 (2,76; 8,86)</b>
	PAT	29/77 (37,7%)	
obrzęk obwodowy	WUT	16/122 (13,1%)	OR=0,53 (0,25; 1,13), p=0,1010
	PAT	17/77 (22,1%)	
infekcja dróg moczowych	WUT	16/122 (13,1%)	OR=0,68 (0,31; 1,48), p=0,3324
	PAT	14/77 (18,2%)	
ból stawów	WUT	13/122 (10,7%)	<b>OR=19,11 (1,12; 326,32), p=0,0416</b> <b>RD= 10,66 (4,85; 16,46), p=0,0003</b> <b>NNH=9,38 (6,08; 20,60)</b>
	PAT	0/77 (0,0%)	
zawroty głowy	WUT	13/122 (10,7%)	OR=0,72 (0,30; 1,69), p=0,4452
	PAT	(11/77) (14,3%)	

Skróty: NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat); NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events); WUT – wutrisyran.

## Opracowania wtórne

### Skuteczność i bezpieczeństwo

We włączonym przeglądzie systematycznym Nie 2023 określono właściwości farmakologiczne wutrisyranu oraz jego efektywności i tolerancję w leczeniu ATTRv z polineuropatią. W ramach przeglądu włączono 2 badania: I fazy oceniające właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne WUT oraz III fazy HELIOS-A. Wyniki badania HELIOS-A zostały opisane w rozdziałach dot. skuteczności i bezpieczeństwa niniejszego raportu.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 2 badania dotyczące ocenianej technologii.

#### Luigetti 2024

Podobnie jak w przypadku występowania różnic w początkowym wyniku PND, więcej pacjentów w grupie WUT miało niższy wynik w skali NIS niż w grupie PLC. W ramach analizy post-hoc podgrup pacjentów z podziałem na różne wartości NIS na początku badania, obserwowano różnice ze względu na początkowy wynik: 10MWT, KPS oraz odsetek mutacji V30M. Dla punktów końcowych mNIS+7, Norfolk QoL-DN, R-ODS i mBMI, początkowe wartości były porównywalne.

**Tabela 13. Wyniki analizy post-hoc po 18 miesiącach w podgrupach zależnie od początkowej wartości NIS (Luigetti 2024)**

Punkt końcowy	Interwencja	Q1: NIS od $\geq 5,0$ do $\leq 20,5$ średnia zmiana [SE]	Q2: NIS od $>20,5$ do $\leq 44,1$ średnia zmiana [SE]	Q3: NIS od $>44,1$ do $\leq 73,1$ średnia zmiana [SE]	Q4: NIS od $>73,1$ do $\leq 127,0$ średnia zmiana [SE]
mNIS+7	WUT	-2,95 [1,87] (N=37)	-3,07 [2,65] (N=38)	6,16 [3,13] (N=25)	3,19 [2,81] (N=21)
	PLC	18,39 [7,87] (N=9)	24,54 [4,04] (N=11)	33,1 [6,16] (N=15)	30,67 [6,15] (N=15)
Norfolk QoL-DN	WUT	-2,0 [3,76] (N=36)	-6,41 [2,69] (N=29)	-3,6 [4,68] (N=15)	3,95 [4,73] (N=21)
	PLC	10,89 [7,27] (N=9)	25,64 [4,28] (N=11)	18 [4,48] (N=15)	24,54 [7,83] (N=13)
R-ODS	WUT	0,02 [0,05] (N=37)	-0,01 [0,04] (N=29)	0,02 [0,04] (N=25)	-0,1 [0,04] (N=20)
	PLC	-0,08 [0,75] (N=10)	-0,21 [0,09] (N=11)	-0,3 [0,06] (N=16)	-0,36 [0,08] (N=18)
mBMI	WUT	30,52 [17,41] (N=37)	31,13 [18,77] (N=29)	29,79 [18,8] (N=25)	-8,98 [21,55] (N=21)
	PLC	-151,56 [34,55] (N=9)	-99,57 [28,07] (N=11)	-111,14 [17,75] (N=14)	-128,92 [30,2] (N=14)

Skróty: mBMI – zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. modified body mass index); mNIS+7 – zmodyfikowana skala niepełnosprawności neuropatycznej +7 – Modified Neuropathy Impairment Score +7; NIS – skala oceny neuropatii (ang. neuropathy impairment score); Norfolk QoL-DN – jakość życia w przebiegu neuropatii cukrzycowej (ang. Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy); AT – patyryran; PLC – placebo; R-ODS – skala ogólnej niepełnosprawności (ang. Rasch-built Overall Disability Scale); SE – błąd standardowy (ang. standard error); WUT – wutrisyran.

Wyniki wskazują na większy odsetek przerwania leczenia w grupie PLC w podgrupach zależnie od NIS (25% dla Q1 oraz 48,1% dla Q4) niż w WUT (6,3% dla Q1 oraz 13,3% dla Q3). Dla większości punktów końcowych obserwowano gorsze wyniki u pacjentów z wyższym początkowym wynikiem NIS niż z niższym, za wyjątkiem średniej zmiany Norfolk QoL-DN. Dodatkowo, pacjenci z niższym wynikiem NIS przyjmujący WUT wykazywali poprawę lub mniejsze pogorszenie niż przyjmujący PLC. Autorzy wskazują, że ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów w każdej subpopulacji, niemożliwe było ustalenie istotności statystycznej wyników.

## Liu 2024

Odnaleziono badanie RWD Liu 2024, które dotyczy stosowania inhibitorów transtyretyny (w tym WUT). W celu pozyskania danych wykorzystano bazę pharmacovigilance FAERS FDA. W publikacji zawarte są dane włącznie do 3 kwartału 2023 r. W bazie danych za rok 2022 uwzględniono 18 raportów dot. stosowania WUT, natomiast za 2023 r. – 240. Sprawozdane zdarzenia niepożądane (AE) dotyczą 23 układów narządów, z czego istotne klasyfikacje układów i narządów (ang. system organ class, SOC) obejmowały różne zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego oraz tkanki łącznej, choroby kardiologiczne, różne zaburzenia neurologiczne oraz różne operacje i zabiegi medyczne. Najczęściej raportowane AE to: upadek, ból kończyn, złe samopoczucie, osłabienie, duszność, bóle stawów, utrata przytomności, zawroty głowy, zmęczenie i bóle pleców. Autorzy wskazali, że odnotowano 19 dotychczas nieraportowanych AE – sygnałów (ang. significant signals)<sup>7</sup>. W ramach analizy czasu do wystąpienia (ang. time-to-onset) AE, uwzględniono 73 raporty. Mediana czasu do wystąpienia AE dla WUT wyniosła 103 dni (61- 169 dni), z czego na podstawie wartości parametru kształtu ( $\beta$ ) rozkładu Weibulla wynoszącego 1,48 (95% CI: 1,21; 1,76) ryzyko wystąpienia AE wzrasta z upływem czasu (ang. wear-out failure). Dla porównania, mediana wystąpienia AE dla PAT wyniosła 207 dni (63,0-582,5), natomiast  $\beta=0,81$  (95% CI: 0,75-0,87) oraz dla inotersenu (INO) 242 dni (75-500),  $\beta=0,81$  (95% CI: 0,73-0,88), sugerując mniejsze ryzyko wystąpienia AE wraz z upływem czasu. Dane wskazują, że przy stosowaniu WUT w ciągu pierwszych 30 dni obserwowano 12,3% AE, natomiast w ciągu 180 dni – 79,5%. Autorzy wskazali na ograniczenia dostępnych danych tj. na względnie niewiele dostępnych raportów i krótki czas raportowania.

<sup>7</sup> Oznacza zgłoszenie możliwego związku przyczynowego pomiędzy konkretnym zdarzeniem niepożądanym a lekiem, jeśli związek ten nie był dotychczas znany lub niewystarczająco udokumentowany. Takie zdarzenie niepożądane występujące na poziomie zalecanego terminu (ang. preferred term, PT), które znajduje się w dolnym przedziale ufności dla wartości ROR i które nie jest wymienione w najnowszej wersji ChPL. Wskaźnik ROR został użyty w celu określenia korelacji pomiędzy inhibitorami transtyretyny oraz konkretnymi AE:  $ROR=ad/bc$  (a – liczba raportów, w których występuje zarówno analizowany lek jak i niepożądane działanie leku (ang. adverse drug reaction, ADR); b – liczba raportów zawierających analizowane ADR z innymi lekami; c – liczba raportów zawierających analizowany lek i inne ADR; d – liczba raportów zawierająca inne leki i inne ADR).

## Analiza eksploracyjnych punktów końcowych

W dokumencie EMA 2022 Amvuttra Public Assessment Report przedstawiono wyniki dla eksploracyjnych punktów końcowych z badania HELIOS-A: średnia zmiana w stopniu FAP (ang. familial amyloid polyneuropathy), PND oraz KPS.

**Tabela 14. Wyniki analizy eksploracyjnych punktów końcowych w 18 miesiącu (EMA 2022)**

Punkt końcowy	Interwencja	Liczba pacjentów na początku badania – stopień lub zakres wartości (%)	Poprawa wyniku – liczba pacjentów (%)	Wynik stabilny – liczba pacjentów (%)	Pogorszenie wyniku – liczba pacjentów (%)
FAP	WUT	I – 37 (48,1) II – 39 (50,6) III – 1 (1,3)	5 (4,1)	101 (82,8)	9 (7,4)
	PLC	I – 67 (45,3) II – 81 (54,7) III – 0	0 (0)	34 (44,2)	21 (27,3)
PND	WUT	I – 44 (36,1) II – 50 (41,0) IIIa – 16 (13,1) IIIb – 12 (9,8)	13 (10,7)	82 (67,2)	20 (16,4)
	PLC	I – 20 (26,0) II – 23 (29,9) IIIa – 22 (28,6) IIIb – 11 (14,3)	0 (0)	23 (29,9)	32 (41,6)
KPS	WUT	60 – 17 (13,9) 70-80 – 73 (59,8) 90-100 – 32 (26,2)	16 (13,1)	71 (58,2)	nie podano
	PLC	60 – 22 (28,6) 70-80 – 45 (58,4) 90-100 – 10 (13)	-	-	-

Skróty: FAP – (ang. familial amyloid polyneuropathy); PND – skala niepełnosprawności polineuropatycznej (ang. polyneuropathy disability scale); KPS – stan sprawności Karnofsky'ego (ang. Karnofsky Performance Scale).

Wyniki wskazują na większą skuteczność WUT w porównaniu do PLC pod względem wyników FAP oraz PND: u większego odsetka pacjentów w grupie WUT niż PLC pojawiła się stabilizacja, a nawet poprawa w wartościach PND i FAP. Z drugiej strony u większego odsetka pacjentów w grupie PLC obserwowano pogorszenie. Nie odniesiono się do istotności statystycznej i klinicznej wyników.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### Informacje na podstawie ChPL

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra, obejmowały ból kończyny (15%) oraz ból stawów (11%).

Pozostałe zgłoszone zdarzenia niepożądane występowały często i obejmowały: duszność (duszność, duszność wysiłkowa oraz napadowa duszność nocna), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (tworzenie się siniaków, rumień, ból, świąd i ocieplenie skóry), zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi.

#### EMA, FDA, URPL

Odnaleziono dane dot. bezpieczeństwa stosowania WUT w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (EudraVigilance). Dane przedstawione są w formie raportów internetowych i dotyczą leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Do dnia 31 października 2023 r. zidentyfikowano 37 doniesień o zdarzeniach niepożądanych, z czego najwięcej poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczyło zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (13 przypadków). Pozostałe raportowane poważne zdarzenia to: zaburzenia serca (5 przypadków), urazy zatrucia i powikłania po zabiegach (6 przypadków), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (6 przypadków) oraz zaburzenia układu nerwowego (7 przypadków).



Na stronie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) odnaleziono dane nt. raportów AE dla WUT. W 2022 r. zgłoszono 17 przypadków, w 2023 r. 332 oraz w 2024 r. (dane na 30.07.2024 r.) 286. Najczęściej zgłaszane były: zgon (41), hospitalizacja (27), upadek (18), problemy z ominięciem dawki leku (17), ból kończyny (17), przerwanie terapii (17), brak skuteczności leku (15), złe samopoczucie (13), osłabienie (12), ból stawów (12). Na stronach FDA (Medwatch), DrugiLib oraz WHO (Uppsala Monitoring Centre) nie odnaleziono informacji dot. bezpieczeństwa WUT.

### 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnił otwarte RCT HELIOS-A, w którym porównywano efektywność kliniczną i bezpieczeństwo wutrisyranu (N=122) z zewnętrznym placebo (N=77) poprzez wspólny komparator patisyran (N=42 w badaniu HELIOS-A, N=148 w badaniu APOLLO) w populacji pacjentów z polineuropatią w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ATTRv).

Wyniki wskazują na istotną statystycznie różnicę we wszystkich analizowanych punktach końcowych po 9 i 18 miesiącach na korzyść WUT w porównaniu do PLC tj. mNIS+7, Norfolk QoL-DN, 10MWT, mBMI, R-ODS oraz EQ-VAS. Według dokumentu EMA 2022, wyniki dla mNIS+7, Norfolk QoL-DN oraz 10 MWT były istotne klinicznie, natomiast nie odniesiono się do istotności R-ODS oraz EQ-VAS. Obserwowano lepsze wyniki w 18 miesiącu niż w 9 miesiącu, co wskazuje na rosnące korzyści stosowania WUT wraz z dłuższym czasem trwania terapii. Należy nadmienić, że pacjenci z wyższym początkowym wynikiem PND, a więc w gorszym stanie zdrowia uzyskali gorsze wyniki dla Norfolk QoL-DN niż pacjenci z niższym wynikiem PND. Nie odniesiono się jednak czy odnotowane różnice były IS w grupach w podziale na PND. Autorzy publikacji Obici 2023 wskazują, że szybsza interwencja skutkuje lepszą prognozą dla pacjenta, ze względu na nieodwracalne zmiany spowodowane progresją choroby.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, iż pacjenci stosujący WUT IS rzadziej doświadczali poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o dużym stopniu nasilenia, zdarzeń prowadzących do przerwania terapii, zdarzeń prowadzących do wycofania pacjenta z badania oraz biegunki. Jedynie dla punktu końcowego ból stawów zaobserwowano wynik IS niekorzystny dla grupy WUT. Dla pozostałych AEs występujących u co najmniej 10% pacjentów nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami.

Obecnie trwa przedłużona faza badania HELIOS-A, w której pacjenci będą przyjmować WUT co 3 albo 6 miesięcy, wyniki aktualnie nie zostały opublikowane.

Do analizy został włączony przegląd systematyczny Nie 2023, jednak nie znalazły się w nim inne wyniki niż uprzednio opisane w dokumentach Adams 2022 oraz Obici 2023.

W ramach wyszukiwań własnych odnaleziono dwa dokumenty dotyczące stosowania WUT w ATTRv: analiza skuteczności leku w subpopulacjach o różnej wartości wyjściowej NIS (Luigetti 2024) oraz badanie RWD dot. bezpieczeństwa stosowania inhibitorów transtyretyny (w tym WUT) (Liu 2024). Wyniki analizy post-hoc w podgrupach Luigetti 2024 wskazują, że pacjenci z niższą początkową wartością NIS uzyskują lepsze wyniki dla większości punktów końcowych, zarówno w grupie WUT jak i PLC.

W badaniu RWD Liu 2024 wykorzystano dane z bazy FAERS w celu wykrycia związków pomiędzy inhibitorami transtyretyny (w tym WUT) a zdarzeniami niepożądanymi nieraportowanym w ChPL. Zaobserwowano pojawienie się 19 typów zdarzeń niepożądanych nie uwzględnionych w ChPL Amvuttra. Autorzy przeprowadzili również analizę czasu do pojawienia się AE, która dla WUT jest większa niż dla PAT i INO. Wykazano, iż dla WUT ryzyko wystąpienia AE wzrasta z upływem czasu (ang. wear-out failure), w przeciwieństwie dla PAT i INO kiedy to wraz z czasem trwania terapii ryzyko wystąpienia AE maleje.

Głównymi ograniczeniami analizy jest brak długoterminowych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem WUT oraz zastosowanie zewnętrznej kontroli placebo poprzez wspólny komparator PAT z APOLLO. Ze względu na charakter choroby i jej naturalny przebieg, można uznać taką konstrukcję badania za zasadną, mając na uwadze, że stosowanie zewnętrznej kontroli wiąże się z niższą wiarygodnością badania<sup>8</sup>. Niemniej wnioskodawca wykazał, że analiza wrażliwości przeprowadzona za pomocą propensity score matching potwierdza zasadność użycia zewnętrznego komparatora. Dodatkowym ograniczeniem jest włączenie do analizy eksploracyjnych punktów końcowych: EQ-VAS, R-ODS (w 9 miesiącu), mBMI (w 9 miesiącu), NIS, PND, FAP oraz KPS.

<sup>8</sup> Projekt stanowiska FDA: Food US, Administration D (2023) *Considerations for the Design and Conduct of Externally Controlled Trials for Drug and Biological Products: Guidance for Industry*

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Amvuttra (wutrisyran), stosowanym w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej przebiegającej z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania (ATTRv-PN).

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis CUA). Dodatkowo, w ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości przedstawiono analizę kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis, CEA).

##### Porównywane interwencje

Terapię wutrisyranem porównano z BSC.

##### Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił perspektywę społeczną uwzględniając koszty m.in. Państwowego Funduszu Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych (PFRON).

##### Horyzont czasowy

W analizie kosztów-użyteczności przyjęto 20-letni horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

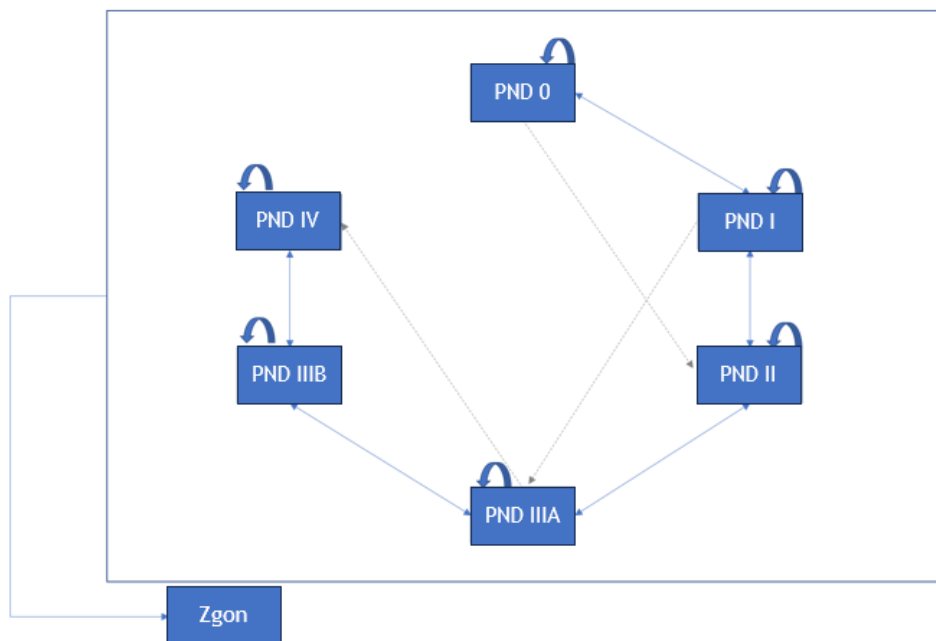
Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

##### Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model jest dostosowanym do warunków polskich kohortowym modelem Markowa. W modelu uwzględniono 7 stanów, zależnych od wyników w skali PND (ang. polyneuropathy disability) – wskaźnika określającego objawy i ograniczenia funkcjonowania w polineuropatii:

- PND 0,
- PND I,
- PND II,
- PND IIIA,
- PND IIIB,
- PND IV,
- Zgon.

W każdym z 6-miesięcznych cykli pacjenci mogą pozostać w tym samym stanie zdrowia, przejść do stanu zdrowia o mniejszym stopniu PND (poprawa stanu zdrowia) lub przejść do stanu o wyższym PND (pogorszenie stanu zdrowia). W modelu zastosowano korektę połowy cyklu i uwzględniono przerwanie leczenia wynikające z progresji choroby do stanu PND IV, zgonu lub innych przyczyn zaobserwowanych w badaniach klinicznych. Schemat modelu przedstawiono na rycinie poniżej.



Rys. 1. Schemat modelu wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 2 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną dla WUT określono na podstawie wyników z badania HELIOS-A, zaś dla BSC na podstawie wyników metaanalizy sieciowej opartej o badania HELIOS-A i APOLLO. Określono prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami:

- Dla ramienia WUT wykorzystano dane dot. odsetka pacjentów, u których wynik PND uległ poprawie, pozostał stabilny lub uległ pogorszeniu w ciągu 18 miesięcy.
- Dla ramienia BSC wykorzystano wartość ryzyka względnego (RR) braku zmiany w wyniku PND dla WUT względem BSC, następnie obliczono odsetki pacjentów w grupie BSC, u których wynik PND pozostał stabilny lub pogorszył się. Bazując na wynikach badania APOLLO, przyjęto, że w ramieniu BSC odsetek pacjentów, u których doszło do poprawy wyniku PND wynosi 0%.

Tabela 15. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w cyklu w ramieniu WUT oraz BSC

Interwencja	PND 0	PND I	PND II	PND IIIA	PND IIIB	PND IV	Zgon
WUT	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
BSC	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Pacjenci przerywają leczenie produktem leczniczym Amvuttra, gdy osiągną stan PND IV.

Śmiertelność określono w oparciu o dane GUS 2023 dot. prawdopodobieństwa zgonu w zależności od wieku pacjenta w populacji ogólnej oraz dane z badań klinicznych (HELIOS-A, APOLLO, NCT01617967, Patisiran OLE). Stan zdrowia PND I potraktowano jako stan referencyjny, przy czym założono, że śmiertelność pacjentów z wynikiem PND I jest równa śmiertelności w populacji ogólnej. W modelu uwzględniono przerwanie leczenia wynikające z progresji choroby do PND IV, zgonu oraz z innych przyczyn obserwowanych w badaniach klinicznych tj. działań niepożądanych, decyzji lekarza, wycofania zgody na leczenie przez pacjenta. Czas trwania leczenia (ang. time on treatment, ToT) został określony poprzez dopasowanie krzywych parametrycznych do danych z badania HELIOS-A. W analizie podstawowej uwzględniono model o najlepszym dopasowaniu względem kryteriów AIC oraz BIC [REDACTED]

### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnej WUT,
- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego,
- koszt podania substancji w ramach programu lekowego,
- koszt najlepszej opieki podtrzymującej (BSC), w tym:
  - koszt farmakoterapii związanej z leczeniem objawowym,
  - koszt przeprowadzenia procedur i zabiegów,
  - koszt wizyt lekarskich i opieki pielęgniarskiej,
  - koszt wyrobów medycznych,
  - koszt opieki końca życia (ang. end-of-life, EOL),
  - koszty dodatkowe związane z dostosowaniem miejsca zamieszkania pacjenta i likwidacją barier architektonicznych (perspektywa społeczna – wariant analizy wrażliwości).

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Amvuttra będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej, zaproponowano instrument dzielenia ryzyka. Koszt opakowania produktu leczniczego Amvuttra wynosi [REDACTED] W ramieniu WUT uwzględniono koszty BSC.

Koszty w ramieniu BSC określono w oparciu [REDACTED] (szczegóły: Aneks 4 oraz 5 AE wnioskodawcy). Podczas konsultacji określono strukturę zużycia zasobów w poszczególnych stadiach PND, tj. odsetki pacjentów stosujących dane interwencje oraz częstość ich stosowania. Koszt farmakoterapii w przypadku leków refundowanych został określony w oparciu o ceny wg Obwieszczenie MZ z dnia 17 czerwca 2024 r., zaś koszt leków nierefundowanych został zaczerpnięty głównie z danych dostępnych na stronie Medycyna Praktyczna. Koszty świadczeń zostały określone w oparciu o adekwatne Zarządzenia Prezesa NFZ oraz statystyki NFZ, zaś koszty wyrobów medycznych określono na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 13 października 2023 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 16. Koszty produktu leczniczego Amvuttra**

Opakowanie	Wariant	CZN [PLN]	CH [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Amvuttra, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampstrz	Bez RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Z RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

CZN – cena zbytu netto; CH – cena hurtowa; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

**Tabela 17. Podsumowanie kosztów zużycia zasobów [PLN] w ramieniu BSC w cyklu 6-miesięcznym w perspektywie płatnika oraz wspólnej**

Stan zdrowia	PND I		PND II		PND IIIA		PND IIIB		PND IV	
	Płatnika	Wspólna	Płatnika	Wspólna	Płatnika	Wspólna	Płatnika	Wspólna	Płatnika	Wspólna
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Użyteczności stanów zdrowia**

Wnioskodawca wskazał, iż do określenia użyteczności stanów zdrowia w wariancie podstawowym wykorzystano dane dot. EQ-5D-5L uzyskane wyłącznie w trakcie badania HELIOS-A oraz model regresji mieszanej z powtarzanymi pomiarami (ang. mixed model for repeated measures, MMRM). Wagi użyteczności były zależne od stanu zdrowia pacjenta wyrażonego w skali PND, uwzględniono dodatkowo dekrement użyteczności wynikający z dysfunkcji autonomicznych. W przypadku dekrementu wynikającego z podania leku przyjęto, że iniekcja podskórna co 12 tygodni w warunkach domowych<sup>9</sup> nie wpływa na spadek wartości użyteczności. Dekrement użyteczności związany z podaniem leku w szpitalu został pominięty. W modelu nie uwzględniono dekrementów użyteczności wynikających z wystąpienia poważnych zdarzeń związanych z leczeniem zarówno w ramieniu BSC jak i interwencji. W uzasadnieniu wskazano, iż w ramieniu BSC nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z terapią, a w ramieniu wutrisyranu żadne z poważnych działań niepożądanych nie wystąpiło u co najmniej 2% pacjentów.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo dekrementy użyteczności opiekunów w zależności od wyniku PND (szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.4 AE wnioskodawcy).

**Tabela 18. Wartości użyteczności uwzględnione w wariancie podstawowym wskazane przez wnioskodawcę**

Źródło	Stan zdrowia	Waga użyteczności	Dekrement użyteczności*	SE
HELIOS-A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sullivan 2011	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

SE – błąd standardowy

\* Związany z dysfunkcjami autonomicznymi

<sup>9</sup> W modelu uwzględniono metodę podania, który przez respondentów został uznany za najkorzystniejszy.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	WUT	BSC	WUT	BSC
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]	10 334 627			
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]	4,53			
ICUR [PLN/QALY]	2 279 870			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wutrisyranu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze w wariantcie bez RSS. Oszacowany ICUR dla porównania WUT vs BSC wyniósł 2,28 mln PLN/QALY w wariantcie bez RSS oraz. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki z perspektywy wspólnej były.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>10</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy w perspektywie płatnika publicznego, wynosi.

W związku z faktem, iż nie wykazano wyższości WUT nad komparatorem w badaniu RCT w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Należy mieć na uwadze, iż jest to literalna interpretacja przepisu. W badaniu RCT HELIOS-A wykazano wyższość nad PLC poprzez zewnętrzną grupę kontrolną. Porównania pośredniego dokonano ze względu na niemożność wykorzystania placebo jako bezpośredniego komparatora dla wutrisyranu, wynikającą z istnienia aktywnej formy leczenia o udowodnionej skuteczności w terapii polineuropatii w przebiegu ATTRh (patisyran). Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy w opisanym przypadku badanie kliniczne, w którym komparator stanowiłoby najlepsze leczenie podtrzymujące, byłoby niezgodne z zapisami Deklaracji Helsińskiej.

Cena zbytu netto wynikająca z art. 13<sup>11</sup> nie istnieje, tj. nawet przy cenie 0 zł produkt leczniczy Amvuttra jest droższy od refundowanego komparatora tj. BSC z uwagi na fakt, iż jest stosowany łącznie z BSC oraz w ramieniu WUT dodatkowo uwzględnione są koszty związane z realizacją programu lekowego tj. kwalifikacji do programu, podania leku oraz monitorowania.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną (w tym wartości skrajnych oraz scenariuszy) oraz analizę probabilistyczną. Opis parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 2.7 AE wnioskodawcy oraz modelu elektronicznym wnioskodawcy.

<sup>10</sup> 190 380 PLN

<sup>11</sup> Przy założeniu, że nie ma różnicy w efektach pomiędzy WUT a BSC, uwzględnione są wyłącznie koszty leczenia.

### 5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej AW przetestowano łącznie 37<sup>12</sup> wariantów analizy jednokierunkowej (dolne i górne granice wartości ustalono zgodnie z 95% przedziałami ufności) oraz 5 scenariuszy (A-E), uwzględniając m.in. [redacted]

[redacted] alternatywny 10-letni oraz 30-letni horyzont czasowy, perspektywę społeczną oraz analizę kosztów efektywności.

Współczynnik ICUR w perspektywie społecznej (scenariusz D) wyniósł 2 278 605 PLN/QALY bez RSS [redacted]

W przypadku analizy CEA (scenariusz A) inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER), w którym miarą efektu jest długość życia (ang. life-years gained, LYG) w perspektywie płatnika publicznego wyniósł 2 834 098 PLN/LYG bez RSS [redacted]

### 5.2.3.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji). [redacted]

Wyniki PSA dla wariantu z RSS zostały przedstawione na wykresach poniżej.

**Rys. 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania WUT vs BSC – krzywa akceptowalności. Wariant z RSS**

<sup>12</sup> Określono w oparciu o dane z zakładki pt. „OWSA\_data” z modelu elektronicznego wnioskodawcy. [redacted]

<sup>13</sup> Uwzględniając 37 wariantów analizy jednokierunkowej oraz scenariusze B, C oraz E.

<sup>14</sup> Wartości zaczerpnięte z modelu wnioskodawcy.



Rys. 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania WUT vs BSC – wykres rozrzutu. Wariant z RSS

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo analizę CEA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę społeczną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 20-letni, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont 10 oraz 30-letni. W analizowanej populacji średni wiek pacjentów wynosił 57,9 lat, zaś średni czas przeżycia od wystąpienia objawów wynosi od 6 do 12 lat i jest zależny od postaci amyloidozy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy podstawowej włączono dane uzyskane od wnioskodawcy dot. oceny jakości życia wg EQ-5D-5L uzyskane w trakcie badania HELIOS-A, użyteczności określono z wykorzystaniem modelu MMRM. Należy przy tym zaznaczyć, że zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy opisem analizy ekonomicznej a modelem elektronicznym, mianowicie uzyskane wartości ICUR w wariancie podstawowym odpowiadają zestawowi użyteczności uzyskanym w oparciu o dane połączone z badań HELIOS-A, APOLLO-DB oraz APOLLO OLE (szczegóły: rozdz. 5.3.2).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (37 wariantów), 5 scenariuszy oraz analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 4 AE wnioskodawcy):

- „Jednym z głównych ograniczeń modelu była konieczność ekstrapolowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami, w celu dostosowania danych do przyjętego w analizie horyzontu czasowego oraz uwzględnienia pacjentów o PND 0 oraz IV. W związku z tym należało przyjąć następujące założenia:
  - prawdopodobieństwa poprawy, braku zmiany i pogorszenia wyniku PND są takie same w stanach zdrowia od PND I do IIIB;
  - dla stanu PND 0 prawdopodobieństwo pogorszenia jest takie samo jak w stanach PND I-IIIB;
  - w stanie PND 0 prawdopodobieństwo poprawy wynosi 0;
  - prawdopodobieństwo pozostania w stanie PND 0 jest równe prawdopodobieństwu poprawy lub braku zmiany stanu zdrowia, oszacowanemu dla wyników PND I-IIIB;
  - pacjenci przerywają leczenie preparatem Amvuttra, gdy osiągną stan PND IV, co oznacza, że prawdopodobieństwa przejść od tego stanu odpowiadają prawdopodobieństwom oszacowanym dla ramienia BSC (brak możliwości poprawy lub pogorszenia stanu pacjenta);
  - w ciągu jednego cyklu stan pacjenta nie może zmienić się o więcej niż jeden stopień PND.

Powyzsze założenia bazowano na wynikach badań klinicznych HELIOS-A oraz APOLLO. Uzyskane prawdopodobieństwa dostosowano do przyjętej długości cyklu.”

#### Komentarz Analityków Agencji

W ramach analizy

Należy przy tym zaznaczyć, że długoterminowa skuteczność oraz utrzymanie efektu wutrisyranu jest związana z niepewnością, co wynika z braku danych klinicznych dla okresu dłuższego niż 18 miesięcy.

#### Komentarz Analityków Agencji

(szczegóły: rozdz. 5.3.4).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 4 AE wnioskodawcy):

1. [REDACTED]
2. „Za jedno z ograniczeń można również uznać fakt, iż poleganie na danych z badań HELIOS-A oraz APOLLO może ograniczyć odniesienie do szerszej populacji. Jednak, jako że wykorzystane badania odzwierciedlają najlepsze dostępne obecnie dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wutrisyranu w leczeniu ATTR-PN w modelu zastosowano możliwie największą liczbę danych z badań, aby zachować wewnętrzną spójność z wynikami. Ponadto, w celu oceny śmiertelności pacjentów, wykorzystano dane pochodzące z badań NCT01617967 i NCT02510261 (w obu badaniach analizowaną interwencją był patisyran).”

#### Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia

1. Zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy opisem analizy ekonomicznej a modelem elektronicznym w zakresie uwzględnionego zestawu użyteczności, mianowicie w AE wskazano, iż wariantie podstawowym wykorzystano wyłącznie dane z badania HELIOS-A, natomiast wartości zaimplementowane w modelu odpowiadają użytecznością uzyskanym w oparciu o połączone dane z badań HELIOS-A, APOLLO-DB oraz APOLLO OLE (Tabela 21). Zaistniała rozbieżność wynika najprawdopodobniej z faktu, iż ww. wariant stanowi opcję domyślną w modelu elektronicznym. Po zaimplementowaniu użyteczności zgodnych z wariantem podstawowym wnioskodawcy ICUR w perspektywie płatnika publicznego wyniósł 2,19 mln PLN/QALY w wariantie bez RSS [REDACTED], wobec czego odstąpiono od aktualizacji wyników analiz wrażliwości oraz cen progowych przedstawionych w AE. Powyższe nie stanowi ograniczenia analizy, należy zaznaczyć, że oba zestawy użyteczności odpowiadają rozważanym stanom zdrowia w ocenianej jednostce chorobowej. Ponadto, wyniki łączone z różnych źródeł, w przypadku braku znaczącej heterogeniczności, stanowią bardziej wiarygodne źródło danych dot. użyteczności niż dane uzyskane z jednego badania.

**Tabela 21. Wartości użyteczności uwzględnione w wariantie podstawowym (źródło: model elektroniczny wnioskodawcy)**

Źródło	Stan zdrowia	Waga użyteczności	SE
Połączone dane z badań HELIOS, APOLLO-DB oraz APOLLO OLE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników, wobec czego walidację wewnętrzną przeprowadzono z wynikiem pozytywnym.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu, jednocześnie odnotowano rozbieżności pomiędzy analizą word a modelem elektronicznym w zakresie wartości użyteczności zaimplementowanych w wariantie podstawowym analizy, powyższe nie wpłynęło jednak istotnie na uzyskane wyniki (szczegóły: rozdz. 5.3.2).

### Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca uwzględnił dane z badania Russo 2021, w którym porównano dwie kohorty tj. pacjentów poddawanych terapiom modyfikującym przebieg choroby (DMT), w tym leczonych patisyranem, tafamidsem, przeszczepieniem wątroby, inotersenem i diflusinalem, oraz kohortę leczoną wyłącznie objawowo lub niepodlegającą leczeniu (BSC). Ze względu na heterogeniczność ramienia DMT, walidację zewnętrzną przeprowadzono w oparciu o wyniki w ramieniu BSC. Analiza wykazała spójność median przeżycia całkowitego w ramieniu BSC badania Russo oraz populacji modelowanej (odpowiednio 8 i 9,5 lat).

### Walidacja konwergencji

Wnioskodawca w ramach analizy konwergencji przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ocenianego problemu decyzyjnego, zidentyfikowano 6 publikacji (Nie 2023, Raport HTA – CADTH 2024, Raport HTA – NICE 2023, Raport HTA – IQWiG 2023, Raport HTA – HAS 2023, Raport HTA – ZIN 2024). Odnalezione analizy ekonomiczne scharakteryzowano, jednak nie zestawiono oraz nie skomentowano różnic w założeniach. Należy przy tym zaznaczyć, że w żadnej z przedstawionych analiz BSC nie było komparatorem.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Należy przy tym zaznaczyć, że zidentyfikowano rozbieżności pomiędzy analizą wnioskodawcy a modelem elektronicznym, mianowicie uzyskane wartości ICUR w wariancie podstawowym odpowiadają zestawowi użyteczności, uzyskanym w oparciu o dane połączone z badań HELIOS-A, APOLLO-DB oraz APOLLO OLE. W związku z tym analitycy Agencji przystąpili do przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych, w których uwzględniono zestaw użyteczności uzyskany w oparciu o badanie HELIOS-A.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki obliczeń własnych Agencji (w oszacowaniach wykorzystano model wnioskodawcy)

	Wariant	ICUR [PLN/QALY]	Różnica [%]	Źródło/Komentarz
Bez RSS	Wariant podstawowy	2 279 870	-	- Zestaw użyteczności: dane połączone z badań HELIOS-A, APOLLO-DB oraz APOLLO OLE - Dopasowanie ToT: [REDACTED]
	Wariant alternatywny: użyteczności z badania HELIOS-A	2 187 438	-4%	- Zestaw użyteczności: HELIOS-A - Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.
	Wariant alternatywny: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	- Dopasowanie ToT [REDACTED] - Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.
	Wariant alternatywny: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	- Dopasowanie ToT: [REDACTED] - Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.
	Wariant alternatywny: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	- Dopasowanie ToT: [REDACTED] - Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.
	Wariant alternatywny: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	- Dopasowanie ToT: [REDACTED] - Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.
	Wariant alternatywny: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	- Dopasowanie ToT: [REDACTED] - Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.

	Wariant	ICUR [PLN/QALY]	Różnica [%]	Źródło/Komentarz
Z RSS	Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	– Zestaw użyteczności: dane połączone z badań HELIOS-A, APOLLO-DB oraz APOLLO OLE – Dopasowanie ToT: [REDACTED]
	Wariant alternatywny: użyteczności z badania HELIOS-A	[REDACTED]	[REDACTED]	– Zestaw użyteczności: HELIOS-A – Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.
	Wariant alternatywny: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	– Dopasowanie ToT: [REDACTED] – Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.
	Wariant alternatywny: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	– Dopasowanie ToT: [REDACTED] – Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.
	Wariant alternatywny: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	– Dopasowanie ToT: [REDACTED] – Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.
	Wariant alternatywny: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	– Dopasowanie ToT: [REDACTED] – Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.
	Wariant alternatywny: [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	– Dopasowanie ToT: [REDACTED] – Pozostałe założenia jak w analizie podstawowej.

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Amvuttra względem BSC w horyzoncie 20-letnim.

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR dla porównania WUT vs BSC wyniósł 2,28 mln PLN/QALY w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS. Powyższe wartości znajdują się powyżej prognozy opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [REDACTED]

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związania z długoterminową skutecznością oraz utrzymaniem efektu wutrisyranu, co wynika z braku danych klinicznych dla okresu dłuższego niż 18 miesięcy. W badaniu HELIOS-A nie odnotowano spadku skuteczności w czasie badania, wyniki dla dłuższego okresu obserwacji tj. 18 miesięcy były bardziej korzystne niż wyniki odnotowane po 9 miesiącach. Należy również zaznaczyć, że w analizie wykorzystano dane kliniczne z badania HELIOS-A z zastosowaniem zewnętrznej kontroli placebo co wiąże się z ograniczeniami. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjęcia alternatywnych parametrów w zakresie skuteczności klinicznej na wyniki analizy, odnotowane zmiany były [REDACTED]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet (AWB) i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran) w leczeniu polineuropatii stopnia I lub II w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ATTRv).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił perspektywę społeczną.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z dziedziczną amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Amvuttra u dorosłych pacjentów z polineuropatią stopnia I lub II w przebiegu ATTRv.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Amvuttra w ramach nowego programu lekowego. Lek będzie dostępny w ramach nowej grupy limitowej.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskodawca populację docelową określił na podstawie opinii eksperta

Wnioskodawca wskazał, że z powodu znacznego zróżnicowania pomiędzy regionami endemicznymi i nieendemicznymi w zakresie istotnych cech demograficznych, takich jak wiek czy zróżnicowanie genetyczne, dane zagraniczne w niezwykle ograniczonym stopniu mogą służyć do szacowania liczebności populacji w Polsce, wobec czego wariant epidemiologiczny uwzględniono ramach analizy dodatkowej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono obliczenia analizy wpływu na budżet (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2 oraz 8)**

Wariant	Liczba pacjentolat		Komentarz / źródło danych
	I rok	II rok	
Analiza podstawowa	■	■	Opinia eksperta klinicznego
Wariant minimalny	■	■	Opinia eksperta klinicznego, założenie wnioskodawcy
Wariant maksymalny	■	■	Opinia eksperta klinicznego, założenie wnioskodawcy
Wariant epidemiologiczny	■	■	Na podstawie publikacji Schmidt 2018 oraz Berk 2013

### Dawkowanie

Dawkowanie technologii ocenianej oparto o informacje zawarte w ChPL Amvuttra. Zgodnie z ChPL zalecana dawka wutrisyranu wynosi 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące.

### Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt substancji czynnej WUT,
- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego,
- koszt podania substancji w ramach programu lekowego,
- koszt najlepszej opieki podtrzymującej (BSC).

Szczegóły zostały przedstawione w rozdziale AWB wnioskodawcy oraz w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania. W tabeli poniżej przedstawiono koszty w zależności od kategorii.

**Tabela 24. Zestawienie kategorii kosztów AWB**

Kategoria		Interwencja	Koszt [PLN]
Produkt leczniczy (koszt roczny)		Amvuttra bez RSS	■
		Amvuttra z RSS	■
		BSC	■
Najlepsza terapia podtrzymująca (koszt roczny)*	perspektywa płatnika	Amvuttra	■
		BSC	■
	perspektywa wspólna	Amvuttra	■
		BSC	■
Kwalifikacja do programu lekowego (koszt jednorazowy w momencie przystąpienia do programu)		Amvuttra	■
		BSC	■
Podanie leku (pierwsza dawka leku)		Amvuttra	■
		BSC	■
Monitorowanie leczenia (koszt roczny)		Amvuttra	■
		BSC	■

\* Koszty najlepszej opieki podtrzymującej różnią się w zależności od ramienia co związane jest faktem, że zużycie zasobów jest zależne od stopnia zaawansowania choroby – wyższe stadium polineuropatii wiąże się ze zwiększonym zużyciem leków i wyrobów medycznych oraz większą częstotliwością korzystania z procedur i wizyt specjalistycznych. Biorąc pod uwagę, że terapia wutrisyranem może wpłynąć na poprawę stanu pacjenta, koszt BSC w przypadku tego ramienia leczenia jest niższy niż podczas stosowania wyłącznie opieki podtrzymującej.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wskazują na wzrost wydatków w wariantcie bez RSS o 6,1 mln PLN w I roku oraz 12,2 mln PLN w II roku refundacji,

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet [PLN]: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0		
Koszty pozostałe	43 072,24	86 144,48		
Koszty sumaryczne	43 072,24	86 144,48		
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	6 127 874,64	12 255 749,28		
Koszty pozostałe	36 517,89	73 035,77		
Koszty sumaryczne	6 164 392,53	12 328 785,05		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	6 127 874,64	12 255 749,28		
Koszty pozostałe	-6 554,35	-13 108,70		
Koszty sumaryczne	6 121 320,29	12 242 640,58		

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca oszacowania liczebności populacji docelowej w wariantcie podstawowym analizy oparł na opinii eksperta klinicznego z uwagi na specyfikę ocenianej jednostki chorobowej – amyloidozę transtyretynową przebiegającą z polineuropatią jest chorobą rzadką o niespecyficznym objawach i jest niewielu ekspertów w tej dziedzinie. W ramach analizy dodatkowej przedstawiono wariant epidemiologiczny.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Aktualnie nie jest refundowane aktywne leczenie w ocenianym wskazaniu, wobec czego możliwość wnioskowania na podstawie danych NFZ jest ograniczona. Według danych NFZ w latach 2014-2023 liczebność dorosłych pacjentów, u których sprawozdano rozpoznanie amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna (ICD-10: E85.1) stopniowo wzrastała, w 2014 roku ww. wskazanie sprawozdano u jednego pacjenta zaś w 2023 roku u 23 pacjentów. Należy przy tym zaznaczyć, że świadczenia z zakresu genetyki, sprawozdano u łącznie 7 pacjentów. Badanie genetyczne jest wymagane do potwierdzenia rozpoznania ATTRv. Ponadto, warto zaznaczyć, że w oparciu o dane NFZ nie można określić ilu pacjentów z rozpoznaniem amyloidoza dziedziczna lub rodzinna, postać neuropatyczna spełnia kryteria włączenia do leczenia, m.in. ma stwierdzoną polineuropatię stadium I lub II wg klasyfikacji Coutinho.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, uwzględniono również warianty skrajne.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 5 AWB oraz 8.3 wnioskodawcy):

Liczebność populacji wyrażono w postaci pacjentolat, dzięki czemu wzięto pod uwagę zarówno liczbę pacjentów, jak i długość ich leczenia. Dodatkowo dla parametru liczebności populacji została przeprowadzona analiza wrażliwości testująca odporność uzyskanych wyników na niepewność przeprowadzonych oszacowań.” (...)

„Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych obarczone jest dużym ryzykiem błędu. Główną trudność stanowi ograniczona dostępność danych obrazujących chorobowość na ATTRh-PN w krajach nieendemicznych, do których zaliczana jest Polska. W pracy Schmidt 2018 oszacowania globalnej częstości występowania ATTRh-PN dokonano poprzez syntezę dowodów epidemiologicznych z krajów endemicznych i ognisk wyodrębnionych z kompleksowego przeglądu literatury. Konieczne jest wzięcie pod uwagę, iż chorobowość na obszarach endemicznych jest wyższa niż w pozostałych regionach, zatem bazowanie kalkulacji na tych danych niesie za sobą wysokie ryzyko przeszacowania liczebności populacji. Podkreślić należy także, że szacunki liczebności oparte na danych epidemiologicznych wykazują duży rozrzut, co zostało szerzej omówione w sekcji 2.2.1.

Warto także zaznaczyć, że metodyka oparta na danych epidemiologicznych, nie uwzględnia aspektów takich jak dostępność i wiedza ekspertów klinicznych czy idąca za tym efektywność diagnozowania chorych. Amyloidoza transtyretynowa przebiegająca z polineuropatią jest chorobą rzadką o niespecyficznym objawach, co przyczynia się wysokiego niedodiagnozowania tego schorzenia. W badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów z ATTR, prawidłowe rozpoznanie w ciągu 6 miesięcy postawiono jedynie u 35% chorych na ATTRv [Gertz 2020].



W publikacji Gertz 2020 podkreślono także, że znaczna część chorych zgłosiła się do więcej niż pięciu lekarzy przed otrzymaniem diagnozy.”

### Komentarz Analityków Agencji

Głównym ograniczeniem jest niepewność co do liczebności populacji docelowej, szczególnie w okresie wykraczającym poza 2-letni horyzont czasowy analizy. Oszacowania w wariancie podstawowym oparto na opinii eksperta klinicznego,

Warto jednak zauważyć, że dostępność do leczenia może spowodować wzrost rozpoznawalności ocenianej jednostki chorobowej.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant epidemiologiczny charakteryzujący się ograniczeniami ze względu na fakt iż, założono, że 100% chorych na ATTRv-PN w Polsce zostanie poddanych leczeniu. Wariant ten prowadzi do przeszacowania wydatków płatnika publicznego w uwzględnionym horyzoncie czasowym analizy.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, poza wariantami minimalnym oraz maksymalnym testował także wpływ na wyniki wariantu epidemiologicznego oraz perspektywy społecznej. Wydatki inkrementalne wynoszą (w nawiasie wskazano różnicę procentową względem wariantu podstawowego):

- w wariancie minimalnym:
  - 6,12 mln PLN (0%) w I roku oraz 9,79 mln PLN (-20%) w II roku bez RSS,
  - [REDACTED]
- w wariancie maksymalnym:
  - 6,12 mln PLN (0%) w I roku oraz 14,69 mln PLN (+20%) w II roku bez RSS,
  - [REDACTED]
- w wariancie epidemiologicznym:
  - 17,14 mln PLN (+180%) w I roku oraz 67,33 mln PLN (+450%) w II roku bez RSS,
  - [REDACTED]
- z perspektywy społecznej:
  - 6,11 mln PLN (-0,2%) w I roku oraz 12,21 mln PLN (-0,2%) w II roku bez RSS,
  - [REDACTED]

Największy wpływ na wydatki płatnika publicznego wynikający z refundacji wnioskowanej technologii zaobserwowano dla wariantu epidemiologicznego. Należy zaznaczyć, że wariant ten jest mało prawdopodobny w analizowanym horyzoncie czasowym i przeszacowuje wydatki płatnika publicznego.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Amvuttra spowoduje wzrost wydatków w wariacie bez RSS o blisko 6,1 mln PLN w I roku oraz 12,2 mln PLN w II roku refundacji, natomiast w wariacie z RSS [REDACTED]

Największy wpływ na wydatki płatnika publicznego zaobserwowano dla wariantu epidemiologicznego, [REDACTED]

Liczebność pacjentów uwzględniona w wariacie podstawowym wnioskodawcy jest [REDACTED]. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że z uwagi na przewlekły charakter ocenianej jednostki chorobowej oraz jej rokowanie liczebność populacji w kolejnych latach będzie najprawdopodobniej rosła. Ponadto, należy mieć na uwadze, że dostępność do leczenia może spowodować wzrost rozpoznawalności ocenianej jednostki chorobowej.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach prac nad AWA nie uzyskano opinii żadnego z ankietowanych ekspertów klinicznych.

Analitycy zgłaszają następujące uwagi do zapisów programu lekowego:

1. Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej. Możliwe jest dodanie jednego lub obu wskaźników, które były stosowane w badaniu rejestracyjnym HELIOS-A: EQ-VAS i Norfolk QoL-DN. EQ- VAS (część wskaźnika EQ-5D-5L) jest wzrokową skalą analogową, na której pacjent sam zaznacza w jakim według niego jest zdrowiu. Jest on stosowany do oceny jakości życia w wielu schorzeniach. Kwestionariusz Norfolk QoL-DN wypełniany jest przez pacjenta, stworzono go do oceny jakości życia w polineuropatii cukrzycowej, jednak został zwalidowany do stosowania u pacjentów z ATTRv.
2. Występują różnice w stosowanych wskaźnikach oceny skuteczności terapii pomiędzy badaniem HELIOS-A a PL. W badaniu rejestracyjnym oceniano skuteczność terapii za pomocą zmiany w skalach mNIS+7, R-ODS oraz Norfolk QoL-DN, które to nie występują w PL. W ocenianym PL wykorzystywane się nieobecne w RCT wskaźniki: ocena czynności układu autonomicznego z wykorzystaniem kwestionariusza CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test) i ocena obecności i nasilenia bólu neuropatycznego za pomocą skali wzrokowo-analogowej (0-10) VAS – Visual Analogue Scale. mNIS+7 jest zmodyfikowanym wskaźnikiem NIS, który został zaprojektowany do oceny zaburzeń neurologicznych w ATTR i nie jest powszechnie stosowany. Sam wskaźnik NIS był uprzednio stosowany zarówno do oceny zaburzeń neurologicznych w innych chorobach oraz w samym badaniu HELIOS-A jako eksploracyjny punkt końcowy. Mimo, iż wskaźniki skuteczności różnią się pomiędzy programem lekowym oraz badaniem rejestracyjnym, to NIS oraz CADT uwzględnione w PL były stosowane do oceny skuteczności terapii przyczynowej w RCT oraz RWD dla leku tafamidis w ATTR z przebiegiem neuropatycznym (Cruz 2019). Wskaźniki użyte w badaniu HELIOS-A wydają się dostosowane do oceny skuteczności terapii WUT, dlatego nie jest jasne skąd wynika różnica w programie lekowym. Zasadne jest rozważenie uwzględnienia tych wskaźników w programie lekowym.
3. Występują różnice w stosowanych skalach służących do oceny ciężkości i zaawansowania ATTRv przy kwalifikacji pacjentów do PL – skali Coutinho oraz do badania HELIOS-A – PND. Jednakże, PND IV odpowiada zaawansowaniu choroby w Coutinho III, co oznacza że do PL będą mogli być włączani pacjenci w podobnym stanie. Natomiast stosowana w HELIOS-A skala Karnofsky'ego i NIS w kryteriach kwalifikacji nie ma odpowiednika w programie lekowym. Należy jednak zaznaczyć, że określenie wartości NIS w programie lekowym będzie odbywało się na etapie badań kwalifikacyjnych oraz monitorowanie leczenia, jednak wynik nie będzie ograniczać przystąpienia do PL. Ograniczenie w HELIOS-A kwalifikacji pacjentów do wyników stanu sprawności Karnofsky'ego  $\geq 60$  i NIS w zakresie 5-130 mogło spowodować zawężenie populacji i wykluczenie pacjentów z cięższą postacią choroby lub w gorszym ogólnym stanie zdrowia.
4. Występują różnice w częstotliwości dokonywania oceny skuteczności terapii WUT: w PL badania wykonywane będą co 6 miesięcy (za wyjątkiem badania przewodnictwa nerwowego nerwów ruchowych i czuciowych 4-kończynowo oraz stężenia witaminy A – nie rzadziej niż co 12 miesięcy), natomiast w HELIOS- A skuteczność oceniano po 9 i 18 miesiącach (za wyjątkiem mBMI, kiedy pierwszy pomiar przeprowadzono po 3 miesiącach). Możliwe, że okres 6 miesięcy okaże się niewystarczający do osiągnięcia zauważalnej klinicznie poprawy, co może skutkować przedwczesnym wyłączeniem pacjentów z leczenia. Zasadne może być zmodyfikowanie czasu oceny skuteczności leczenia po 9 miesiącach.
5. Należy zwrócić uwagę, iż w ramach zapisów proponowanego programu lekowego uwzględniono skalę „Cautinho”, co jest prawdopodobnie związane z omyłką pisarską, w dostępnej literaturze przedstawiana jest skala „Coutinho”.

Wraz ze zleceniem MZ wystosowano prośbę o ocenę zasadności w ramach usunięcia pkt. 5 kryteriów kwalifikacji tj. „znaczna progresja polineuropatii pomimo zastosowania dotychczasowo prowadzonego leczenia lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających prowadzenie dotychczasowej terapii”.

Obecnie w Polsce nie jest refundowane leczenie przyczynowe w ocenianym wskazaniu. Tafamidis (produkt leczniczy Vyndaquel) jest objęty refundacją jedynie w ramach programu lekowego B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)” w dawce 61 mg, który jest zarejestrowany wyłącznie w leczeniu kardiomiopatii (rejestrację w leczeniu polineuropatii w przebiegu amyloidozy TTR posiada produkt leczniczy Vyndaquel w dawce 20 mg, który obecnie nie jest refundowany).

Dodatkowo z danych uzyskanych od MZ wynika, iż diflunisal w latach 2017-2023 był finansowany w ramach importu docelowego. W każdym roku pozytywnie rozstrzygano wnioski dla 1 pacjenta (z wyjątkiem 2021 r., gdzie produkt leczniczy Diflunisal był finansowany dla 2 pacjentów). Ponadto diflunisal nie jest zarejestrowany

w ocenianym wskazaniu (byłby stosowany off-label). Dodatkowo w bieżącym roku do MZ nie wpłynęło zapotrzebowanie na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego zawierającego substancję diflunisal, ani wnioski o jego redundancję (stan na 24 września 2024 r.).

Jedynym dostępnym leczeniem dla pacjentów jest BSC (najlepsza terapia podtrzymująca), leczenie modyfikujące przebieg choroby mogłoby być prowadzone jedynie w ramach udziału w badaniach klinicznych, w ramach RDTL lub być finansowane w całości przez pacjenta. Mając na uwadze brzmienie zapisów w proponowanym programie lekowym, pozostawienie ww. pkt w ramach kryteriów kwalifikacji budzi wątpliwości, jednak nie powinno wpływać na możliwość włączenia do programu lekowego pacjentów stosujących BSC. W celu doprecyzowania zapisów należy rozważyć wskazanie, jakie leczenie powinno być zastosowane przed kwalifikacją do leczenia produktem leczniczym Amvuttra, szczególnie w przypadku włączenia do programu lekowego innych technologii lekowych w ocenianym wskazaniu.

Należy mieć także na uwadze, iż ze względu na możliwość występowania u pacjentów postaci mieszanej ATTRv (tj. współwystępowanie objawów polineuropatii oraz kardiomiopatii) możliwe jest, iż w przypadku nieskuteczności leczenia wutrisyranem w ocenianym programie, pacjenci będą mogli być potencjalnie włączani do programu B.162. Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1) w przypadku spełnienia kryteriów włączenia. Analogicznie, w przypadku nieskuteczności leczenia tafamidisem w programie B.162, możliwe może być włączanie pacjentów do ocenianego programu lekowego (w przypadku spełnienia kryteriów).

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran) we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11 października 2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Amvuttra, wutrisyran. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywne: szkocka (SMC 2023), francuska (HAS 2022), w tym 3 warunkowo: niderlandzka (ZIN 2024), kanadyjska (CDA-AMC 2024), brytyjska (NICE 2023), ponadto w niemieckiej rekomendacji (G-BA 2023) wskazano na występowanie niewielkiej dodatkowej korzyści względem patisyranu oraz 1 rekomendację negatywną (NCPE 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową alternatywę dla patisyranu, oraz możliwość podawania leku podskórnie. Wskazane warunki refundacji dotyczyły przede wszystkim na konieczność przestrzegania porozumienia cenowego – RSS.

W rekomendacji negatywnej wskazano, iż przy zaproponowanej cenie wutrisyran nie jest zalecany do włączenia do refundacji. Należy mieć na uwadze, iż w żadnej rekomendacji komparatorem nie było BSC, ze względu na dostępność leczenia celowanego. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 28. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran)\***

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
ZIN 2024	Leczenia dziedzicznej amyloidozy zależnej od transtyretyny (ATTRv) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium 1 lub 2.	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowo</b></p> <p><u>Warunki rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyłącznie dla ubezpieczonych pacjentów,</li> <li>• potwierdzona genetycznie dziedziczna amyloidozą transtyretynową z polineuropatią w stadium 1 i 2,</li> <li>• leczenie w ośrodku specjalistycznym lub pod nadzorem takiego ośrodka.</li> </ul> <p>Biorąc pod uwagę jego brak różnic w porównaniu do leczenia patisyranem, włączenie do refundacji nie powinno prowadzić do dodatkowych kosztów.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W badaniu HELIOS-A wykazano, że wutrisyran w porównaniu z placebo zapewnia klinicznie istotne zmniejszenie nasilenia objawów neuropatii, klinicznie istotną poprawę zdolności chodzenia i klinicznie istotną poprawę jakości życia. Nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania wutrisyranu i patisyranu. Były one również porównywalne pod względem występowania poważnych działań niepożądanych związanych z interwencją oraz liczby osób, które przerwały leczenie z powodu działań niepożądanych.</p> <p>Patysyran i wutrisyran cechują się taką samą skutecznością oraz profilem bezpieczeństwa, zatem równie skuteczne i równie bezpieczne, zatem zostały ocenione jako równorzędne.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>CDA-AMC 2024 (CADTH)</b>	Leczenie polineuropatii w stadium 1 lub 2 u dorosłych pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowo</b>  <b>Warunki rekomendacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci muszą znajdować się pod opieką specjalisty z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu polineuropatii w przebiegu hATTR,</li> <li>produkt leczniczy Amvuttra nie powinien być refundowany, w przypadku stosowania w skojarzeniu lekami RNA lub stabilizatorem transtyretyny.</li> <li>Koszt produktu leczniczego Amvuttra powinien zostać obniżony tak, aby nie kosztował więcej niż inne leki stosowane w leczeniu amyloidozy hATTR.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie</b>  Dane z badania klinicznego wykazały, że u pacjentów z hATTR-PN leczenie produktem Amvuttra poprawiło funkcje neurologiczne związane z neuropatią i jakość życia oraz zmniejszyło niepełnosprawność spowodowaną neuropatią w porównaniu z leczeniem placebo. Ponadto wyniki badania sugerowały, że lek Amvuttra ma podobną skuteczność i bezpieczeństwo jak obecnie dostępna opcja leczenia, patisyran.  Produkt leczniczy Amvuttra stanowi opcję leku podawanego podskórnie z mniejszą częstotliwością podawania, a także może być podawany w domu, co odpowiada na potrzebę zidentyfikowaną przez pacjentów.  Na podstawie przeprowadzonej przez CADTH oceny dowodów ekonomicznych dotyczących zdrowia, Amvuttra nie stanowi dobrej opcji dla systemu opieki zdrowotnej przy zaproponowanej cenie. Komisja ustaliła, że nie ma wystarczających dowodów, aby uzasadnić wyższy koszt stosowania leku Amvuttra w porównaniu z najmniej kosztownym leczeniem refundowanym w przypadku hATTR-PN.</p>
<b>SMC 2023</b>	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (amyloidozy hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium 1 lub 2.	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b>  Wutrisyran stanowi alternatywę jako dodatkowa opcja terapeutyczna w ramach siRNA w ocenianym wskazaniu. W ocenianym wskazaniu zaakceptowany został także patisyran.  Powyższa rekomendacja dotyczy jedynie uzgodnionego schematu dostępu pacjentów NHSScotland, przy uzgodnionej cenie lub niższej.</p>
<b>NICE 2023</b>	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej	<p><b>Rekomendacja pozytywna warunkowo</b>  Wutrisyran jest rekomendowany do włączenia do refundacji jedynie w przypadku przestrzegania porozumienia cenowego.  <b>Uzasadnienie:</b>  Obecnie w ramach leczenia amyloidozy stosowany jest patisyran, który wykazuje podobne działanie, jednak podawany jest dożylnie.  Wyniki z badania RCT oraz pośredniego porównania wskazują na taką samą skuteczność wutrisyranu i patisyranu.  W modelu ekonomicznym firma oszacowała koszty patisyranu na podstawie danych aptecznych pokazujących liczbę zużytych fiolek na osobę. Przedstawiono w nim scenariusz wykorzystujący dowody z badań klinicznych. Eksperti kliniczni zasugerowali, że w praktyce klinicznej zostanie użytych więcej fiolek patisyranu niż w badaniu klinicznym. Biorąc pod uwagę liczbę fiolek zużytych na osobę w danych aptecznych oraz koszty administracji, porównanie kosztów sugeruje, że terapia wutrisyranem jest tańsza w porównaniu z patisyranem. Dlatego zalecany jest wutrisyran.</p>
<b>NCPE 2023</b>	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (amyloidozy hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium 1 lub 2.	<p><b>Rekomendacja negatywna</b>  NCPE dnia 3 sierpnia 2023 wskazało, iż pełny raport HTA nie jest zalecany. Przy zaproponowanej cenie wutrisyran nie jest zalecany do włączenia do refundacji.</p>
<b>G-BA 2023 IQWiG 2023</b>	Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (amyloidozy hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium 1 lub 2.	<p><b>Wykazano dodatkową korzyść</b>  Za właściwe komparatory dla wutrisyranu w ocenianym wskazaniu uznano patisyran oraz tafamidis.  W wyniku przeprowadzonej oceny wykazano niewielką dodatkową korzyść względem patisyranu w zakresie SAE's i ciężkich AE's. Nie przeprowadzono porównania z tafamidisem.</p>
<b>HAS 2022</b>	Dziedziczna amyloidozą transtyretynową (amyloidozą hATTR) u dorosłych pacjentów w stadium 1 lub 2.	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b>  Komitet uważa, że rzeczywiste korzyści kliniczne ze stosowania produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran) jest istotna w ocenianym wskazaniu, jednak nie zapewnia żadnej wartości dodanej w porównaniu z lekiem ONPATTRO (patisyran).  Produkt leczniczy Amvuttra jest pozycjonowany jako lek II rzutu (leczeniem z wyboru jest patisyran).  Komitet zatwierdza włączenie do wykazu leków refundowanych przy wskazaniu oraz dawkowaniu zgodnym z wnioskiem refundacyjnym.  Sugerowany poziom refundacji: 65%.</p>

\*AWSMG dnia 30 września 2022 r. wskazało, iż Amvuttra spełnia warunki do odstąpienia od oceny w związku z oceną prowadzoną przez NICE. PBS – obecnie trwa ocena nie data opublikowania oceny przez PBAC nie została ustalona.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 29. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	zgodnie z ChPL	■
Belgia	TAK	zgodnie z ChPL	■
Bułgaria	NIE	Nie dotyczy	■
Chorwacja	NIE	Nie dotyczy	■
Cypr	TAK	zgodnie z ChPL	■
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Dania	NIE	Nie dotyczy	■
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Francja	TAK	zgodnie z ChPL	■
Grecja	TAK	zgodnie z ChPL	■
Hiszpania	TAK	zgodnie z ChPL	■
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Niemcy	TAK	zgodnie z ChPL	■
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Rumunia	NIE	Nie dotyczy	■
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Słowenia	NIE	Nie dotyczy	■
Szwajcaria	TAK	zgodnie z ChPL	■
Szwecja	TAK	zgodnie z ChPL	■
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	■
Włochy	TAK	zgodnie z ChPL	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Amvuttra jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie wskazano poziomu refundacji, zakres refundacji jest zgodny ze wskazaniem w ChPL.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Amvuttra (wutrisyran) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1)”, w ramach którego miałyby być dostępny dla dorosłych pacjentów z postacią dziedziczną ATTR potwierdzoną wynikiem badania genetycznego z polineuropatią w stadium I lub II.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wnioskiem została objęta jedna prezentacja:

- Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg/0,5 ml, 0,5 ml, GTIN: 04150181110077;

w ramach nowej grupy limitowej.

Produkt leczniczy Amvuttra podlegał wcześniejszej ocenie Agencji. W 2023 r. technologia medyczna została umieszczona na liście 33 technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu: Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. Finalnie, technologia nie znalazła się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

### Problem zdrowotny

Dziedziczna amyloidozę transtyretynową (hATTR) z polineuropatią to ciężka, rzadka, heterogenna choroba wieloukładowa z dominującym uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego, spowodowana mutacjami w genie kodującym transtyretynę (TTR). Na skutek polineuropatii dochodzi do osłabienia i zaniku mięśni kończyn, utraty możliwości chodzenia, aż do całkowitego unieruchomienia chorego. Choroba wiąże się z szybko postępującą utratą jakości życia i prowadzi do przedwczesnego zgonu. Częstość występowania (chorobowość) hATTR z polineuropatią na świecie wynosi około 10 000 pacjentów. W Europie zapadalność szacuje się na 0,3 nowych przypadków rocznie na 1 milion mieszkańców, przy czym większość przypadków występuje w Portugalii, Francji, Włoszech i Wielkiej Brytanii.

Zgodnie z danymi literaturowymi przeżycie pacjentów z hATTR zależy od czasu od wystąpienia objawów do rozpoznania, a także od wieku zachorowania. Mediana przeżycia po rozpoznaniu choroby wynosi ok. 4,7 roku (zakres od 1,3 do 24,8 roku), u pacjentów z kardiomiopatią przeżycie jest krótsze (3,4 roku).

### Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych wytycznych klinicznych w ramach leczenia w przebiegu ATTRv wymieniane są tafamidis, wutrisyran, patisyran oraz inotersen. Dodatkowo jako inne terapie możliwe do zastosowania uwzględniono diflunisal (off-label), doksycyklina/TUDCA oraz immunoterapię (terapia na wczesnym etapie badań klinicznych). Należy mieć na uwadze, iż obecnie żadna z wymienionych opcji terapeutycznych nie jest refundowana w ocenianym wskazaniu.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ finansowany w ramach programu lekowego B.162 „Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1)” jest tafamidis (produkt leczniczy Vyndaquel). Należy mieć jednak na uwadze, iż wskazania objęte ww. programem nie są zgodne z ocenianym wskazaniem. Ponadto produkt leczniczy Vyndaquel w dawce 61 mg nie jest zarejestrowany w leczeniu polineuropatii (rejestrację w leczeniu polineuropatii w przebiegu amyloidozy TTR posiada produkt leczniczy Vyndaquel w dawce 20 mg, który obecnie nie jest refundowany).

Z danych uzyskanych od MZ wynika, iż diflunisal w latach 2017-2023 był finansowany w ramach importu docelowego. W każdym roku pozytywnie rozstrzygano wnioski dla 1 pacjenta (z wyjątkiem 2021 r., gdzie produkt leczniczy Diflunisal był finansowany dla 2 pacjentów). Ponadto diflunisal nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu (byłby stosowany off-label).

Tym samym wybór komparatora jako BSC uznano za zasadny, ponieważ najlepiej odzwierciedla obecną praktykę kliniczną w Polsce. Ponadto, ze względu na brak wniosków w obecnym roku dot. importu/refundacji diflunisalu zaakceptowano wybór wnioskodawcy, aby nie uwzględnić diflunisalu jako technologii alternatywnej.



## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnił otwarte RCT HELIOS-A, w którym porównywano efektywność kliniczną i bezpieczeństwo wutrisyranu (N=122) z zewnętrznym placebo (N=77) poprzez wspólny komparator patisyran (N=42 w badaniu HELIOS-A, N=148 w badaniu APOLLO) w populacji pacjentów z polineuropatią w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ATTRv). Na uwagę zasługuje fakt, iż występowały różnice w charakterystyce początkowej pomiędzy pacjentami w obu badaniach. W APOLLO pacjenci byli w gorszym stanie zdrowia: więcej pacjentów miało wartość NIS  $\geq 50$ , stan sprawności Karnofsky'ego 60, mniej pacjentów miało wynik PND I lub II, klasę NYHA I i II oraz mieli gorsze początkowe wyniki w skalach Norfolk QoL-DN, 10MWT i mBMI. Mimo to, autorzy analiz wskazują na zbliżoną charakterystykę populacji i podobieństwo kliniczne, co potwierdza przeprowadzona przez nich analiza wrażliwości.

We wszystkich analizowanych punktach końcowych zarówno w 9 i 18 miesiącu obserwacji zanotowano IS przewagę WUT w porównaniu do PLC. Wyniki po 18 miesiącach terapii wynosiły (Adams 2022, Obici 2023):

- mNIS+7 LSMD=-28,6 (95% CI: -34,0; -23,1),  $p=6,50 \cdot 10^{-20}$ , OR= 23,05 (95% CI: 6,88; 77,25),  $p=7,53 \cdot 10^{-11}$ , RD=44,41 (95% CI: 34,41; 54,41),  $p=0,0000$ ;
- 10MWT LSMD=0,13 (95% CI: 0,07; 0,19),  $p=0,0000$ ;
- mBMI LSMD=140,7 (95% CI: 108,4; 172,9),  $p=4,16 \cdot 10^{-15}$ ;
- R-ODS LSMD=8,4 (95% CI: 6,5; 10,4),  $p=3,54 \cdot 10^{-15}$ ;
- EQ-VAS LSMD=13,7 (95% CI: 8,7; 18,7),  $p=2,21 \cdot 10^{-7}$ , OR= 5,35 (95% CI: 2,23; 12,84),  $p=0,0002$ , RD= 20,96 (95% CI: 9,97; 31,96),  $p=0,0002$ ;
- Norfolk QoL-DN LSMD=-21,0 (95% CI: -27,1; -14,9),  $p=1,84 \cdot 10^{-10}$ , OR=11,33 (95% CI: 5,00; 25,67),  $p=9,37 \cdot 10^{-11}$ , RD=46,39 (95% CI: 35,15; 57,63),  $p=0,0000$ .

Wyniki dla mNIS+7<sup>15</sup>, 10MWT oraz Norfolk QoL-DN<sup>16</sup> były klinicznie istotne, natomiast nie odniesiono się do istotności pozostałych punktów końcowych (EMA 2022). Na uwagę zasługuje fakt, iż dla większości punktów końcowych obserwowano poprawę wyników po zastosowaniu WUT, jedynie dla 10MWT oraz R-ODS wystąpiła stabilizacja lub nieznaczne pogorszenie. Dodatkowo, obserwowano lepsze wyniki w 18 miesiącu niż w 9 miesiącu, co wskazuje na rosnące korzyści stosowania WUT wraz z dłuższym czasem trwania terapii.

Analiza w podgrupach wskazała, że pacjenci z niższym początkowym wynikiem PND (I lub II) odnieśli większe korzyści ze stosowania WUT dla punktu końcowego Norfolk QoL-DN.

W odnalezionej dodatkowo publikacji Luigetti 2024 przeprowadzono analizę post-hoc w podgrupach zależnie od wartości początkowej NIS. Pacjenci z niższym wynikiem NIS (w lepszym stanie zdrowia) uzyskali większe korzyści ze stosowania WUT w 18 miesiącu w punktach końcowych mNIS+7, R-ODS oraz mBMI. Niezależnie od wartości NIS, pacjenci leczeni WUT uzyskiwali lepsze wyniki niż pacjenci w grupie PLC. Autorzy nie byli w stanie wykazać istotności statystycznej dla odnotowanych wyników ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów w podgrupach.

Przedstawione w dokumencie EMA 2022 wyniki analizy eksploracyjnych punktów końcowych PND, FAP oraz KPS wskazują, że w przypadku przyjmowania WUT, więcej pacjentów wykazało poprawę oraz stabilizację stanu niż przy stosowaniu PLC (w APOLLO nie zbierano wyników dla KPS po zakończeniu badania). Wyniki te były niezależne od początkowego stadium PND czy FAP. Nie wskazano czy wyniki były IS.

Włączone opracowanie wtórne Nie 2023 zawierało dwa badania: I fazy dotyczące farmakodynamiki WUT oraz HELIOS-A. Nie zawarto innych wyników niż te, które były przedstawione w ramach uprzednio uwzględnionych publikacji pierwotnych.

## Analiza bezpieczeństwa

Analiza wykazała IS różnicę na korzyść WUT vs PLC w zakresie: poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane o dużym stopniu nasilenia, zdarzenia prowadzące do przerwania terapii, zdarzenia prowadzące do wycofania pacjenta z badania oraz biegunka. Jedynie dla punktu końcowego ból stawów zaobserwowano wynik na niekorzyść WUT.

Dodatkowo włączone badanie RWD Liu 2024 uwzględniało razem 258 raportów dot. zdarzeń niepożądanych dostępnych w bazie FAERS (do 3 kwartału 2023 r.). Autorzy zidentyfikowali 19 zdarzeń niepożądanych nieuwzględnionych w ChPL Amvuttra, dla których zaistniał możliwy związek przyczynowy pomiędzy konkretnym

<sup>15</sup> W publikacji Yartas 2021 wskazano, że minimalna różnica istotna klinicznie (MCID) wynosi 12,2 pkt. Jednocześnie zauważono, iż sugerowana wcześniej przez Benson ("Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis." *The New England journal of medicine* vol. 379,1 (2018): 22-31) minimalnie odczuwalna przez chorego różnica mNIS+7 powinna wynosić 2 pkt, to warto nadmienić iż wartość ta była sugerowana dla NIS lub NIS-LL, które to mają mniejszy zakres niż mNIS+7.

<sup>16</sup> Yartas 2021 wskazuje, że MCID wynosi 8,8 pkt.

zdarzeniem niepożądanym a lekiem. Mediana czasu do wystąpienia AE dla WUT wyniosła 103 dni (61-169), przy czym ryzyko wystąpienia AE wzrasta z upływem czasu (ang. wear-out failure). Dla porównania, mediana dla PAT wyniosła 207 dni (63-582,5), natomiast dla INO było to 242 dni (75-500), a ryzyko wystąpienia AE spadało wraz z upływem czasu.

#### Ograniczenia analizy klinicznej

Zidentyfikowano dwa główne ograniczenia tj. użycie zewnętrznego placebo dla WUT oraz brak długoterminowych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa interwencji. Należy zaznaczyć, że odnotowano różnice pomiędzy pacjentami w badaniu APOLLO oraz HELIOS-A, mianowicie pacjenci przyjmujący PLC z APOLLO mieli cięższy przebieg choroby niż przyjmujący WUT. Mimo to, autorzy badania sugerują, iż różnice między populacjami nie są istotne klinicznie, wskazując na dostosowanie wartości wyjściowych i kluczowych czynników prognostycznych poprzez przeprowadzenie zaplanowanej uprzednio PSA (ang. propensity score analysis).

Kolejnym ograniczeniem jest włączenie do analizy klinicznej wyników dla eksploracyjnych punktów końcowych: EQ-VAS, R-ODS i mBMI w 9 miesiącu (Obici 2023, Adams 2022), PND, FAP (EMA 2022) oraz analizę w podgrupach ze względu na wartość początkową NIS (Luigetti 2024).

#### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Amvuttra względem BSC w horyzoncie 20-letnim.

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR dla porównania WUT vs BSC wyniósł 2,28 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [redacted]. Powyższe wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z długoterminową skutecznością oraz utrzymaniem efektu wutrisyranu, co wynika z braku danych klinicznych dla okresu dłuższego niż 18 miesięcy. W badaniu HELIOS-A nie odnotowano spadku skuteczności w czasie badania, wyniki dla dłuższego okresu obserwacji tj. 18 miesięcy były bardziej korzystne niż wyniki odnotowane po 9 miesiącach.

W perspektywie płatnika publicznego oszacowana [redacted]

#### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Amvuttra spowoduje wzrost wydatków w wariacie bez RSS o blisko 6,1 mln PLN w I roku oraz 12,2 mln PLN w II roku refundacji, [redacted]

Największy wpływ na wydatki płatnika publicznego zaobserwowano dla wariantu epidemiologicznego [redacted]

Liczebność pacjentów uwzględniona w wariancie podstawowym wnioskodawcy jest [redacted]. Niemniej jednak należy zaznaczyć, że z uwagi na przewlekły charakter ocenianej jednostki chorobowej oraz jej rokowanie liczebność populacji w kolejnych latach będzie najprawdopodobniej rosła.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach prac nad AWA nie uzyskano opinii żadnego z ankietowanych ekspertów klinicznych.

Analicyści zgłaszają następujące uwagi do zapisów programu lekowego:

1. Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej. Możliwe jest dodanie jednego lub obu wskaźników, które były stosowane w badaniu rejestracyjnym HELIOS-A: EQ-VAS i Norfolk QoL-DN. EQ-VAS (część wskaźnika EQ-5D-5L) jest wzrokową skalą analogową, na której pacjent sam zaznacza w jakim według niego jest zdrowiu. Jest on stosowany do oceny jakości życia w wielu schorzeniach.

Kwestionariusz Norfolk QoL-DN wypełniany jest przez pacjenta, stworzono go do oceny jakości życia w polineuropatii cukrzycowej, jednak został zwalidowany do stosowania u pacjentów z ATTRv.

2. Występują różnice w stosowanych wskaźnikach oceny skuteczności terapii pomiędzy badaniem HELIOS-A a PL. W badaniu rejestracyjnym oceniano skuteczność terapii za pomocą zmiany w skalach mNIS+7, R-ODS oraz Norfolk QoL-DN, które to nie występują w PL. W ocenianym PL wykorzystywane się nieobecne w RCT wskaźniki: ocena czynności układu autonomicznego z wykorzystaniem kwestionariusza CADT (Compound Autonomic Dysfunction Test) i ocena obecności i nasilenia bólu neuropatycznego za pomocą skali wzrokowo-analogowej (0-10) VAS – Visual Analogue Scale. mNIS+7 jest zmodyfikowanym wskaźnikiem NIS, który został zaprojektowany do oceny zaburzeń neurologicznych w ATTR i nie jest powszechnie stosowany. Sam wskaźnik NIS był uprzednio stosowany zarówno do oceny zaburzeń neurologicznych w innych chorobach oraz w samym badaniu HELIOS-A jako eksploracyjny punkt końcowy. Mimo, iż wskaźniki skuteczności różnią się pomiędzy programem lekowym oraz badaniem rejestracyjnym, to NIS oraz CADT uwzględnione w PL były stosowane do oceny skuteczności terapii przyczynowej w RCT oraz RWD dla leku tafamidis w ATTR z przebiegiem neuropatycznym (Cruz 2019). Wskaźniki użyte w badaniu HELIOS-A wydają się dostosowane do oceny skuteczności terapii WUT, dlatego nie jest jasne skąd wynika różnica w programie lekowym. Zasadne jest rozważenie uwzględnienia tych wskaźników w programie lekowym.
3. Występują różnice w stosowanych skalach służących do oceny ciężkości i zaawansowania ATTRv przy kwalifikacji pacjentów do PL – skali Coutinho oraz do badania HELIOS-A – PND. Jednakże, PND IV odpowiada zaawansowaniu choroby w Coutinho III, co oznacza że do PL będą mogli być włączani pacjenci w podobnym stanie. Natomiast stosowana w HELIOS-A skala Karnofsky'ego i NIS w kryteriach kwalifikacji nie ma odpowiednika w programie lekowym. Należy jednak zaznaczyć, że określenie wartości NIS w programie lekowym będzie odbywało się na etapie badań kwalifikacyjnych oraz monitorowania leczenia, jednak wynik nie będzie ograniczać przystąpienia do PL. Ograniczenie w HELIOS-A kwalifikacji pacjentów do wyników stanu sprawności Karnofsky'ego  $\geq 60$  i NIS w zakresie 5-130 mogło spowodować zawężenie populacji i wykluczenie pacjentów z cięższą postacią choroby lub w gorszym ogólnym stanie zdrowia.
4. Występują różnice w częstotliwości dokonywania oceny skuteczności terapii WUT: w PL badania wykonywane będą co 6 miesięcy (za wyjątkiem badania przewodnictwa nerwowego nerwów ruchowych i czuciowych 4-kończynowo oraz stężenia witaminy A – nie rzadziej niż co 12 miesięcy), natomiast w HELIOS-A skuteczność oceniano po 9 i 18 miesiącach (za wyjątkiem mBMI, kiedy pierwszy pomiar przeprowadzono po 3 miesiącach). Możliwe, że okres 6 miesięcy okaże się niewystarczający do osiągnięcia zauważalnej klinicznie poprawy, co może skutkować przedwczesnym wyłączeniem pacjentów z leczenia. Zasadne może być zmodyfikowanie czasu oceny skuteczności leczenia po 9 miesiącach terapii.
5. Należy zwrócić uwagę, iż w ramach zapisów proponowanego programu lekowego uwzględniono skalę „Cautinho”, co jest prawdopodobnie związane z omyłką pisarską, w dostępnej literaturze przedstawiana jest skala „Coutinho”.

Wraz ze zleceniem MZ wystosowano prośbę o ocenę zasadności w ramach usunięcia pkt. 5 kryteriów kwalifikacji tj. „znaczna progresja polineuropatii pomimo zastosowania dotychczasowo prowadzonego leczenia lub wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających prowadzenie dotychczasowej terapii”.

Jedynym dostępnym leczeniem dla pacjentów jest BSC (najlepsza terapia podtrzymująca), leczenie modyfikujące przebieg choroby mogłoby być prowadzone jedynie w ramach udziału w badaniach klinicznych, w ramach RDTL lub być finansowane w całości przez pacjenta. Mając na uwadze brzmienie zapisów w proponowanym programie lekowym, pozostawienie ww. pkt w ramach kryteriów kwalifikacji budzi wątpliwości, jednak nie powinno wpływać na możliwość włączania do programu lekowego pacjentów stosujących BSC. W celu doprecyzowania zapisów należy rozważyć wskazanie, jakie leczenie powinno być zastosowane przed kwalifikacją do leczenia produktem leczniczym Amvuttra, szczególnie w przypadku włączenia do programu lekowego innych technologii lekowych w ocenianym wskazaniu.

Należy mieć także na uwadze, iż ze względu na możliwość występowania u pacjentów postaci mieszanej ATTRv (tj. współwystępowanie objawów polineuropatii oraz kardiomiopatii) możliwe jest, iż w przypadku nieskuteczności leczenia wutrisyranem w ocenianym programie, pacjenci będą mogli być potencjalnie włączani do programu B.162. Leczenie pacjentów z kardiomiopatią (ICD-10: E85, I42.1) w przypadku spełnienia kryteriów włączenia. Analogicznie, możliwe jest także, w przypadku nieskuteczności leczenia tafamidisem w programie B.162, możliwe może być włączanie pacjentów do ocenianego programu lekowego (w przypadku spełnienia kryteriów).

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych: szkocka (SMC 2023), francuska (HAS 2022), w tym 3 warunkowo: niderlandzka (ZIN 2024), kanadyjska (CDA-AMC 2024), brytyjska (NICE 2023), ponadto w niemieckiej rekomendacji (G-BA 2023) wskazano na występowanie niewielkiej dodatkowej korzyści względem patisyranu oraz 1 rekomendację negatywną (NCPE 2023). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dodatkową alternatywę dla patisyranu, oraz możliwość podawania leku podskórnym. Wskazane warunki refundacji dotyczyły przede wszystkim na konieczność przestrzegania porozumienia cenowego – RSS.

W rekomendacji negatywnej wskazano, iż przy zaproponowanej cenie wutrisyran nie jest zalecany do włączenia do refundacji.

## **11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Adams 2022** Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; (2022) HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 23:1-9. doi: 10.1080/13506129.2022.2091985 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13506129.2022.2091985> (data dostępu 24.10.2024 r.)
- Liu 2024** Liu, Yuan et al. "A real-world pharmacovigilance analysis for transthyretin inhibitors: findings from the FDA adverse event reporting database." *Frontiers in pharmacology* vol. 15 1368244. 30 May. 2024, doi:10.3389/fphar.2024.1368244 <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1368244/full> (data dostępu 24.10.2024 r.)
- Luigetti 2024** Luigetti, Marco et al. "Impact of Baseline Neuropathy Severity on Vutrisiran Treatment Response in the Phase 3 HELIOS-A Study." *Neurology and therapy* vol. 13,3 (2024): 625-639. doi:10.1007/s40120-024-00595-9 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11136903/> (data dostępu 24.10.2024 r.)
- Nie 2023** Nie, Tina et al. "Vutrisiran: A Review in Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis." *Drugs* vol. 83,15 (2023): 1425-1432. doi:10.1007/s40265-023-01943-z <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-023-01943-z> (data dostępu 24.10.2024 r.)
- Obici 2023** Obici, Laura et al. "Impact of Vutrisiran on Quality of Life and Physical Function in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy." *Neurology and therapy* vol. 12,5 (2023): 1759-1775. doi:10.1007/s40120-023-00522-4 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10444729/> (data dostępu 24.10.2024 r.)

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ACC 2023** ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Mar 21;81(11):1076-1126.
- AWMSG 2023** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, Medicine recommendations, vutrisiran (Amvuttra), Reference number
- CDA-AMC 2024** CADTH Reimbursement Recommendation Vutrisiran (Amvuttra) Canadian Journal of Health Technologies mendment February 2024 Volume 4 Issue 2
- CNSF 2022** Alcantara M, et. Al., Canadian Guidelines for Hereditary Transthyretin Amyloidosis Polyneuropathy Management. *Can J Neurol Sci*. 2022 Jan;49(1):7-18.
- G-BA 2023** Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Vutrisiran (Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy (stage 1 or 2)) of 6 April 2023
- HAS 2022** Haute Autorité de santé Opinion on medicinal products vutrisiran, AMVUTTRA 25 mg, solution for injection in prefilled syringe First assessment Adopted by the Transparency Committee on 14 December 2022
- ISA 2022** Ando, Yukio et al. "Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis." *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis* vol. 29,3 (2022): 143-155.
- NCPE 2023** National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, Vutrisiran (Amvuttra) HTA ID: 23035 – Rapid review
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence, Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis Technology appraisal guidance NICE TA868, Published: 15 February 2023
- PTK 2023** Grzybowski J, Podolec P, Holcman K et al. Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish Cardiac Society. *Kardiol Pol*. 2023, 81(11): 1167–1185, doi: 10.33963/v.kp.97817
- SMC 2023** Scottish Medicines Consortium, Product Update SMC2596, vutrisiran 25mg solution for injection in prefilled syringe (Amvuttra)
- WHF 2023** Brito, Dulce et al. "World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM)." *Global heart* vol. 18,1 59. 26 Oct. 2023

<b>ZIN 2024</b>	Zorginstituut Netherland Advies – vergoed vutrisiran (Amvuttra) voor de behandeling van een bepaalde vorm van amyloïdose
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>ChPL Amvuttra</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amvuttra (01.2023)
<b>Clinical Review Report: Patisiran (Onpattro)</b>	Clinical Review Report: Patisiran (Onpattro): (Alnylam Netherlands B.V.): Indication: Treatment of polyneuropathy in adult patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Aug. Appendix 5, Description and Critical Appraisal of Outcome Measures. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549749/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549749/</a> (data dostępu: 30.10.2024 r.)
<b>Cruz 2019</b>	Cruz MW. Tafamidis for autonomic neuropathy in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis: a review. Clin Auton Res. 2019 Sep;29(Suppl 1):19-24. doi: 10.1007/s10286-019-00625-9. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31407119; PMCID: PMC6763524. <a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6763524/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6763524/</a> (data dostępu: 30.10.2024 r.)
<b>EMA 2022</b>	Assessment report. Amvuttra. International non-proprietary name: vutrisiran. 21 July 2022. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 29.10.2024 r.)
<b>Paltama 2008</b>	Paltamaa, Jaana et al. "Measuring deterioration in international classification of functioning domains of people with multiple sclerosis who are ambulatory." <i>Physical therapy</i> vol. 88,2 (2008): 176-90. doi:10.2522/ptj.20070064 <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18029390/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18029390/</a> (data dostępu: 29.10.2024 r.)
<b>TLI Amvuttra</b>	AOTMiT Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 Nr: 1/2023 Amvuttra (wutrisyran) we wskazaniu: leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania
<b>Yarlas 2021</b>	Yarlas A, Lovley A, Brown D, Kosinski M, Vera-Llonch M. Responder analysis for neuropathic impairment and quality-of-life assessment in patients with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the NEURO-TTR study. J Neurol. 2022 Jan;269(1):323-335. doi: 10.1007/s00415-021-10635-1. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34125267; PMCID: PMC8739287. <a href="https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8739287/">https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8739287/</a> (data dostępu: 28.10.2024 r.)

## 13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Amvuttra stosowanego w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania; [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa, 2024 r.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Amvuttra stosowanego w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania; [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa, 2024 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Amvuttra stosowanego w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania; [REDACTED]  
[REDACTED], Warszawa, 2024 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Amvuttra stosowanego w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa, 2024 r.
- Zał. 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Amvuttra zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia, Warszawa, wrzesień 2024 r.